

**PHARMAKODYNAMISCHE UNTERSUCHUNGEN
ZUR WIRKUNG VON SEKRETIN UND SOMATOSTATIN
AN MAGEN UND NIERE BEIM MENSCHEN**

LUDWIG HEILMAIER

1985

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität
München

Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

Pharmakodynamische Untersuchungen
zur Wirkung von Sekretin und Somatostatin
an Magen und Niere beim Menschen

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ludwig Heilmaier
aus
Berghof
1985

**Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Londong Prof. Dr. A. Baethmann
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Buchborn Prof. Dr. W. Forth
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.10.1986

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

1.1.	Allgemeine Anmerkungen zur oberen gastro-intestinalen Blutung	1
1.2.	Pharmakotherapie der gastroduodenalen Ulkus- und Erosionsblutung	2
1.3.	Charakterisierung von Sekretin	7
1.4.	Charakterisierung von Somatostatin	9

2. AUFGABENSTELLUNG DER ARBEIT

2.1.	Reproduzierbarkeit der intragastrischen pH-Metrie	14
2.2.	Pharmakologische Effekte von Sekretin und Somatostatin am Magen	14
2.3.	Pharmakologische Effekte von Sekretin und Somatostatin an der Niere	14
2.4.	Klärung einer Prostaglandinvermittlung der pharmakologischen Effekte von Sekretin und Somatostatin	15

3. PROBANDEN UND METHODEN

3.1.	Probanden	16
3.2.	Versuchsablauf	
3.2.1.	Eichen des pH-Meters und -Schreibers	19
3.2.2.	Legen der pH-Sonde	19
3.2.3.	Kontrolle der Sondenlage in Durchleuchtung	20
3.2.4.	pH-Monitoring	20
3.2.5.	Wasserbelastung	20
3.2.6.	Intravenöse Zugänge und Dauerinfusion	21
3.2.7.	Perfundieren von Medikation bzw. Placebo	21
3.2.8.	Blutentnahmen	23
3.2.9.	Sammelurin	23
3.2.10.	Indometacin-Vorbehandlung in der Pilotstudie	24

3.3.	Radioimmunologische Methoden	
3.3.1.	Allgemeines Prinzip	24
3.3.2.	Sekretin-Radioimmunassay	25
3.3.3.	Somatostatin-Radioimmunassay	27
3.3.4.	Gastrin-Radioimmunassay	29
3.3.5.	Vasopressin (ADH)-Radioimmunassay	30
3.3.6.	Renin-Aktivitäts-Radioimmunassay	31
3.4.	Klinisch-chemische Methoden	33
3.4.1.	Kreatinin	33
3.4.2.	Kreatinin-Clearance	33
3.4.3.	Harnstoff-Stickstoff	34
3.4.4.	Natrium und Kalium	34
3.4.5.	Calcium	34
3.4.6.	Phosphat	35
3.4.7.	GOT, GPT und Gamma-GT	35
3.4.8.	Bilirubin	35
3.4.9.	Eiweiß	35
3.4.10.	Blutzucker	35
3.4.11.	Osmolalität	36
3.5.	Hämatologische Methoden	
3.5.1.	Kleines Blutbild und Thrombozytenzahl	36
3.5.2.	Differentialblutbild	36
3.5.3.	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit	37
3.6.	Urinstatus und -Sediment	37
3.7.	Ermittlung von Nebenwirkungen	37
3.8.	Statistische Methoden	37
4.	ERGEBNISSE DER RANDOMISIERTEN STUDIE	
4.1.	Plasmakonzentration der infundierten Hormone	39
4.1.1.	Somatostatin-Konzentration im Plasma	39
4.1.2.	Sekretin-Konzentration im Plasma	41
4.2.	Wirkungen auf das intragastrische pH	
4.2.1.	Medianwertdarstellung der pH-Verläufe	42
4.2.2.	Intraindividueller Vergleich der Somatostatin- und Sekretinwirkung	46

4.2.3.	Histographische Darstellung der pH-Verläufe	47
4.2.4.	Intraindividueller Vergleich der Einzelkurven	49
4.3.	Verhalten des Serumgastrins	50
4.4.	Diureseverhalten	53
4.5.	Osmolalität in Serum und Urin	57
4.6.	Hämoglobin, Hämatokrit und Gesamteiweiß	61
4.7.	Urinelektrolyte	63
4.8.	Serumelektrolyte	72
4.9.	Kreatinin-Clearance	74
4.10.	Verhalten des antidiuretischen Hormons	79
4.11.	Plasma-Renin-Verhalten	82
4.12.	Subjektive Nebenwirkungen	85
5.	ERGEBNISSE DER STUDIE UNTER INDOMETACIN-VORBEHANDLUNG	
5.1.	Verhalten des intragastralen pH und des Serumgastrins	88
5.2.	Diurese und Osmolalität	92
5.3.	Hämoglobin, Hämatokrit und Gesamteiweiß	97
5.4.	Elektrolyte in Serum und Urin	97
5.5.	Reninaktivitätsverhalten	102
5.6.	Subjektive Nebenwirkungen	106
6.	DISKUSSION	107
7.	ZUSAMMENFASSUNG	137
8.	LITERATURVERZEICHNIS	140
9.	ANHANG	

1. EINLEITUNG

1.1. Allgemeine Anmerkungen zur oberen gastrointestinalen Blutung

Die Prognose der akuten oberen gastrointestinalen Blutung ist während der letzten 40 Jahre praktisch unverändert geblieben, obwohl durch den Einsatz der Notfallendoskopie die Diagnostik verbessert werden konnte (126). Ein Vergleich der diesbezüglichen Daten aus der Literatur ergibt eine mittlere Letalität von etwa 10 % (4, 194). Nach Dykes und Keighley (53) sind Patientengruppen definiert, für die das statistische Risiko, an Blutungskomplikationen zu sterben, jedoch wesentlich höher liegt. Im einzelnen gehören zu diesen Risikogruppen Patienten mit einem Alter über 60 Jahren, mit kardialen, pulmonalen, hepatischen und renalen Grundkrankheiten, mit einem initialen hypovolämischen Schock und großem Bedarf an Bluttransfusionen, Patienten mit einer Rezidivblutung während des stationären Aufenthaltes (sog. Frührezidiv) und Patienten mit endoskopisch sichtbaren Blutungsstigmata nach Forrest et al. (63) (Gefäßstumpf, hämorrhagisch belegte Schleimhautläsion, frischer Thrombus oder spritzende Blutung). Für den weiteren Krankheitsverlauf ist es bei diesen Risikopatienten von ausschlaggebender Bedeutung, daß eine differenzierte Therapie frühzeitig festgelegt wird. Heute wird ungeteilt die Meinung vertreten, daß die endoskopisch gestellte Diagnose das therapeutische Vorgehen weitestgehend bestimmt (55). Die Notfallendoskopie sollte allerdings nicht vor einer ausreichenden Kreislaufstabilisierung durchgeführt werden (126). Im folgenden soll auf die Pharmakotherapie der gastroduodenalen Ulzera und Erosionen eingegangen werden, die etwa 60 - 70 % der gesamten oberen gastrointestinalen Blutungsursachen ausmachen (126). Ösophagusvarizen (ungefähr 20 % und seltenere Blutungsquellen) (126) werden nicht besprochen. Die konservative Therapie der akuten gastroduodenalen Blutung setzt eine genaue Lokalisation und Klassifikation der Blutungsaktivi-

tät voraus. Die Klassifizierung der Blutung erfolgt heute allgemein nach Forrest et al. (63). Die aktive Blutung wird dabei in die Typen Forrest Ia und Ib unterteilt. Unter dem Typ Ia versteht man eine arterielle spritzende Blutung, die der Lasertherapie oder der chirurgischen Intervention vorbehalten ist; beim Typ Ib liegt eine nicht-arterielle Sickerblutung vor. Beim Typ II steht die Blutung zum Zeitpunkt der Notfallendoskopie; es finden sich endoskopisch Stigmata der frischen Blutung (Gefäßstumpf, Blutkoagel). Den Typ III kennzeichnet eine Läsion, bei der der Nachweis einer frischen oder alten Blutung nicht gelingt. Eine Pharmakotherapie kann nur beim Stadium Ib oder auch als Rezidivprophylaxe eines Stadium II erfolgversprechend sein.

1.2. Pharmakotherapie der gastroduodenalen Ulkus- und Erosionsblutung

Es wird heute allgemein anerkannt, daß ca. 50 - 90 % der akuten gastroduodenalen Blutungen spontan zum Stehen kommen. Daraus läßt sich die Schwierigkeit einer kontrollierten Untersuchung ableiten, die den Nachweis führen soll, daß eine medikamentöse Therapie über die spontane Heilungsrate hinaus einen positiven Effekt hat. Für die H-2-Rezeptor Blocker Cimetidin und Ranitidin ließ sich dieser Beweis nicht sicher führen, so daß ihnen nach heutiger Ansicht nur eine Placebowirkung zugeschrieben werden kann (126).

Wagner und Rothmund (217) konnten in einer prospektiven alternierenden Studie nachweisen, daß Sekretin bei der akuten nicht-arteriellen Blutung aus frischen Ulzera und hämorrhagischen Erosionen eine signifikant bessere Wirkung hat als Cimetidin. In acht von 13 Fällen konnte Sekretin die Blutung stoppen (Cimetidin in keinem der 13 Fälle); eine Operation war nur in einem Fall notwendig (Cimetidin fünfmal). Diese signifikant bessere Blutungshemmung von Sekretin gegenüber Cimetidin konnte in weiteren kontrol-

lierten Studien von Berg et al. (19) an größeren Fallzahlen (30 Blutungsstopps durch Sekretin an 35 Patienten ohne Rezidiv, Cimetidin 20 Blutungsstopps bei 36 Patienten) sowie von Rothmund und Wagner (172) (Sekretin 16 von 17 Blutungen gestoppt, Cimetidin fünf von 16 Blutungen gestoppt) bekräftigt werden. In einer unkontrollierten Untersuchung hatten Becker et al. (16) als erste auf die günstige blutstillende Wirkung von Sekretin hingewiesen, da unter Sekretin 64 von 67 Blutungen aus Schleimhautläsionen des Magens und Duodenums zum Stehen gebracht werden konnten. Neuere japanische Untersuchungen von Nagamachi (147), von Ishikawa (89) und von Sumii et al. (207) konnten jedoch nur eine gleichstarke Wirksamkeit von Sekretin und Cimetidin zeigen. Einschränkend muß dazu jedoch gesagt werden, daß nur eine Studie (207) kontrolliert war und jeweils ein etwa 80%iger Erfolg von Cimetidin und Sekretin bei der gastroduodenalen Blutung an kleiner Fallzahl gezeigt werden konnte. Aus einer Publikation (89), die wie die anderen beiden als kurzes Abstrakt veröffentlicht ist, geht die Fallzahl nicht hervor. Collins und Langman (40) haben in einem neuesten Überblick über 27 kontrollierte und randomisierte klinische Untersuchungen von Cimetidin bzw. Ranitidin versus Placebo, die insgesamt 2500 Patienten einschlossen, statistisch die Wirksamkeit von H-2-Antagonisten bei der gastrointestinalen Blutung untersucht und konnten nur beim blutenden Ulcus ventriculi einen Trend eines günstigen Effektes von H-2-Blockern ablesen.

Für Somatostatin konnten Kayasseh et al. (99) zum erstenmal in einer kontrollierten Studie an nicht operationsfähigen, antazidaresistent blutenden Patienten nachweisen, daß Somatostatin erfolgreicher Ulkusblutungen zum Stillstand bringt (in neun von zehn Fällen) als Cimetidin (einmal bei zehn Fällen). Unter kontrollierten Bedingungen zeigten Coraggio et al. (41) bei der antiphlogistika-induzierten gastrointestinalen Blutung eine signifikant stärkere Wirkung von Somatostatin (in 95 % Blutungsstopp)

gegenüber dem H-2-Blocker Ranitidin (75 %) und gegenüber Placebo (45 %) an 60 Patienten, wobei unter Somatostatin keine, unter Ranitidin drei und unter Placebo zwei Rezidivblutungen auftraten. Darüberhinaus wurde ein günstiger Effekt von Somatostatin in der Behandlung der gastroduodenalen Blutung in unkontrollierten Studien und einer Einzelfallbeobachtung berichtet (97, 98, 123, 139).

Eine kürzlich veröffentlichte, randomisiert, doppelblind und placebokontrollierte Studie von Magnusson et al. (133) an 95 Patienten mit massiver oberer gastrointestinaler Blutung hat Zweifel an der Wirksamkeit bezüglich Blutstillung von Somatostatin aufkommen lassen. Darin war unter Somatostatin lediglich die Operationshäufigkeit signifikant geringer als unter Placebo; hinsichtlich Blutungsstopp, Häufigkeit von Rezidivblutung, Anzahl der notwendigen Bluttransfusionen und Letalität unterschieden sich Somatostatin- und Placebothherapie nicht voneinander. Die sorgfältige Analyse dieser Studie von Magnussen et al. macht jedoch einige Unterschiede zu früheren Untersuchungen deutlich: Durch das eingeschränkte Einschlusskriterium "massive Blutung" mit den klinischen Zeichen von Schock oder Präshock wurden Patienten mit erosiver Gastritis, Duodenitis und Ösophagitis fast vollständig eliminiert. Zum anderen wurde in die Studie ein sehr hoher Anteil von Patienten mit Stigmata nach Forrest et al. (63) aufgenommen (83 %, Endoskopie innerhalb acht Stunden nach Aufnahme). Foster et al. (65) hatten am unselektierten Krankengut mit akuter gastrointestinaler Blutung einen Patientenanteil von 47 %, Storey et al. (206) einen Anteil von 66 % (Endoskopie innerhalb 12 Stunden bzw. innerhalb 24 Stunden nach ersten Zeichen der Blutung). Es ist bekannt, daß Patienten mit Stigmata ein höheres Risiko für eine fortbestehende oder eine rezidivierende Blutung haben (65, 75, 206). Dies gilt insbesondere für den sichtbaren Gefäßstumpf (75, 206). Während nach Foster et al. (65) etwa 53 % der Stigmaträger operiert werden mußten, galt dies bei Magnusson et al. (133) unter Somatostatin nur für

17 %. Außerdem konnten von den sechs Rezidivblutungen nach Beendigung der Somatostatininfusion insgesamt fünf durch nochmalige Somatostatininfusion definitiv gestillt werden (133).

Insgesamt gesehen müssen die Ergebnisse aus der Studie von Magnusson et al. den vorher genannten, eindeutig positiven nicht unbedingt widersprechen. Durch die strengereren Auswahlkriterien ist das Patientenkollektiv nur noch weiter in den Bereich der relativen Indikation (65, 75, 15) für ein chirurgisches Vorgehen gerückt. In der ebenfalls kürzlich erschienenen Studie von Somerville et al. (200) erbrachte die randomisiert, doppelblind und placebo-kontrollierte Anwendung von Somatostatin keinen signifikanten Unterschied gegenüber Placebo hinsichtlich Rezidivblutung, Operationsrate und Letalität an insgesamt 630 Patienten mit Hämatemesis und Melaena. In dieser Studie (200) wurde allerdings das Krankengut nicht streng selektioniert (u.a. Einschluß von Ösophagusvarizenblutungen). Das mittlere Hb lag bei 11 g%. Die Endoskopie fand außerdem sehr spät statt, was das Stellen der richtigen Blutungsdiagnose erschwert. Weiter muß angemerkt werden, daß die Studie, an zwei Zentren durchgeführt, in kurzer Zeit eine ungewöhnlich hohe Zahl von Patienten einschloß, was die Folgerung zuläßt, daß es sich im Mittel wohl nicht um massive gastrointestinale Blutungen handelte. Magnusson und Ihre (132) haben diese Ergebnisse stark angezweifelt, da sie weder das Auftreten von Teerstuhl als einzigen Nachweis einer Rezidivblutung akzeptierten noch eine undokumentierte freie Anwendung der Tranexamsäure. Durch diese antifibrinolytische Substanz konnte in früheren Studien nämlich sowohl die Operationsrate (22) als auch die Letalitätsrate (10) gesenkt werden.

In einer weiteren Untersuchung sind kürzlich Sekretin und Somatostatin bei der akuten Blutung aus gastroduodenalen Ulzera und Erosionen (Typ Forrest Ib) miteinander von Wagner et al. (218) verglichen worden. Dabei zeigten sich Sekretin und Somatostatin gleich effektiv bei der Stillung

von schweren Blutungen (Hb-Abfall unter 10 g% und hämorrhagischer Schockzustand als Voraussetzung): Ein Blutungsstopp wurde unter Sekretin bei neun von 15 Patienten (Somatostatin: 11 von 15), und ein leichtes Rezidiv unter Sekretin dreimal, unter Somatostatin einmal beobachtet, was zusammengenommen als 80%iger Therapieerfolg gewertet wurde. Je zweimal traten unter Sekretin und Somatostatin ein schweres Rezidiv und je einmal eine Dauerblutung auf, was ein chirurgisches Eingreifen notwendig machte. Eine Fallzahl von zweimal 15 Patienten erscheint jedoch sehr klein. Es werden noch mehr und vor allem größer angelegte Studien nötig sein, um erstens die blutstillende Wirkung von Sekretin und Somatostatin über die spontane Heilungsrate hinaus und zweitens eine eventuell unterschiedliche Wirksamkeit der beiden Substanzen zweifelsfrei nachzuweisen.

Sekretin und Somatostatin könnten Kandidaten für eine Pharmakotherapie der Ulkus- und Erosionsblutung sein (126). Auf welche Weise Sekretin und Somatostatin die akuten Blutungen aus gastroduodenalen Ulzera und Erosionen möglicherweise günstig beeinflussen, ist letztlich unklar. Die Säurehemmung allein scheint wegen der vielfach negativen Ergebnisse mit potent säurehemmenden H-2-Rezeptorblockern nicht im Vordergrund zu stehen. Andere Mechanismen, die von Bedeutung für die Blutstillung sein könnten, sind beim Sekretin die Eigenschaft einer erhöhten Schleimbildung (212) sowie einer Alkalisierung des Magens, die durch eine gesteigerte Bikarbonatsekretion ins Duodenum (103) und einen erhöhten duodenogastralen Reflux zustandekommt. Beim Somatostatin kann hierzu neben einer erhöhten Schleimbildung (52) die verminderte Splanchnikusdurchblutung (227) angesprochen werden.

Je genauer die Anwendungskriterien für diese beiden Substanzen, von Endoskopiebefunden ausgehend, festgelegt werden, desto besser könnte sich ihre klinische Bedeutung und Effektivität in der Zukunft entwickeln.

1.3. Charakterisierung von Sekretin

Sekretin wurde im Jahre 1902 von Bayliss und Starling (14) als erstes der gastrointestinalen Hormone entdeckt und 1962 auch als erstes Hormon dieser Gruppe in chemisch reiner Form von Jorpes et al. (94) dargestellt. Die Sequenz der 27 Aminosäuren von Sekretin aufzuklären, gelang Mutt und Jorpes (146) im Jahre 1966 aus dem isolierten Schweinedünndarm. Kurz darauf konnten Bodansky et al. (24) ein künstliches Sekretinanalogon synthetisieren, das jedoch im Vergleich zum natürlichen Sekretin des Schweines nur die halbe biologische Aktivität besaß. Ondetti et al. (151) stellten schließlich als erste ein synthetisches Sekretin her, das sich in seiner Aktivität gegenüber dem nativen Sekretin nicht mehr unterschied (213). Das von Hanssen zur Markierung im Radioimmunassay verwendete Sekretin (79) wurde von Wünsch et al. (236) 1972 synthetisiert; Lehnert et al. (119) wiesen nach, daß es dem hochgereinigten Sekretin in seiner Aktivität entsprach. Sekretin kommt physiologisch beim Erwachsenen nur in der Schleimhaut des Duodenus und des oberen Jejunums vor (62). Nach immunfluoreszenztechnischen und ultrastrukturellen Untersuchungen wird Sekretin nach Polak et al. (156) in den S-Zellen gebildet, die ihren Namen wegen der in ihnen enthaltenen kleinen ("small") Granula erhalten haben. Die S-Zellen liegen in einem Bezirk, der die Basis der Zotten mit den oberen Anteilen der Krypten verbindet (62).- Die Halbwertszeit von Sekretin beträgt beim Menschen etwa fünf Minuten (107), so daß es nur durch eine intravenöse Dauerinfusion appliziert werden kann. Depotpräparationen (Fa. Hoechst) haben sich in der klinischen Anwendung nicht durchsetzen können.

His.Ser.Asp.Gly.Thr.Phe.Thr.Ser.Gln.Leu.Ser.Arg.Leu.
Arg.Asp.Ser.Ala.Arg.Leu.Gln.Arg.Leu.Leu.Gln.Gly.Leu.
Val-NH₂

Abb. 1: Aminosäuresequenz von Sekretin

London et al. (128) konnten in Übereinstimmung mit Konturek et al. (108) feststellen, daß synthetisches Sekretin (Hoe 069) in pharmakologischer Dosierung die peptonstimulierte Säuresekretion am Magen dosisabhängig und signifikant hemmt. Das peptonstimulierte Gastrin wurde bei allen gewählten Dosierungen von Sekretin supprimiert. Unter exogener Sekretingabe steigt am Magen die Pepsinogensekretion dosisabhängig an, während die Motilität vor allem im Antrum sinkt (62). Vagne und Fargier (212) wiesen unter Sekretin eine dosisabhängig vermehrte Schleimproduktion am Magen der Katze nach. Murakami et al. (144) zeigten kürzlich am Streßmodell der Ratte, daß Sekretin Magenblutungen verhindert, indem es einem Abfall der Glykoproteine und damit einer Erniedrigung der Schleimproduktion entgegenwirkt. An der Niere scheidet Sekretin vermehrt Wasser und Elektrolyte (Na, K, Ca) aus (11, 143).

Neben diesen pharmakologischen Effekten hat Sekretin auch eine Reihe von physiologischen Wirkungen auf Magen und Pankreas, die sich als endokrine Effekte charakterisieren lassen. Gelangt postprandial Salzsäure ins Duodenum, wird Sekretin in einen hoch ionisierten Zustand versetzt, der die freie Diffusion ins Blut gestattet (93). Dies läßt sich radioimmunologisch am postprandialen Anstieg des radioaktiven Sekretin (IRS) im Plasma nachweisen, der nach Sekretinantikörpergabe unterbleibt (35). In gleicher Konzentration wie es endogen postprandial auftritt, hemmt exogenes Sekretin die gastrinstimulierte Säure signifikant, was ihm durch Chey et al. (35) die Bezeichnung eines "Enterogastrons" beim Hund eingetragen hat. Die minimale physiologische Dosis für die Säurehemmung beim Hund scheint bei 0.06 KE/kg (KE = klinische Einheiten) zu liegen (35), während die physiologische Schwelle für eine Stimulation von Bikarbonat- und Wassersekretion am Pankreas noch niedriger - bei etwa 0.03 KE/kg - liegt (36). Eine Erhöhung des radioaktiven Sekretin (IRS) sowie der Pankreassekretionsrate von Bikarbonat und Wasser ließ sich am Schwein nur durch intraduodenale Verabreichung von

HCl, nicht aber von Glukose, Aminosäure oder Fett erzielen (58). In jüngsten Berichten wird jedoch angezweifelt, daß Sekretin eine physiologische Rolle bei der Säurehemmung am menschlichen Magen spielt, da Sekretin in physiologischen und in fünf- bis sechsfach höheren Dosen weder das pepton-stimulierte Gastrin noch die Säuresekretion signifikant hemmte, während schon unter der physiologischen Dosis ein markanter Anstieg der Pankreassekretion zu verzeichnen war (104).

1.4. Charakterisierung von Somatostatin

Im Jahre 1973 gelang es Brazeau et al. (30), aus den Hypothalami von etwa 500 000 Schafen eine Substanz zu isolieren, die die Ausschüttung von radioaktivem Wachstumshormon hemmen konnte. Aufgrund dieser Wirkung erhielt sie die Bezeichnungen SRIF (Somatotropin release inhibitory factor), GIF (Growth hormone release inhibitory factor) oder Somatostatin. Burgus et al. (33) konnten die Struktur dieses Peptidhormons, das aus einer Kette von 14 Aminosäuren besteht, aufklären. Aufgrund von immunhistochemischen und radioimmunologischen Untersuchungen konnte Somatostatin schon bald auch außerhalb des Hypothalamus in den D-Zellen des Pankreas (50, 157) und des Magens (6, 157), in noradrenalinhaltigen Ganglien des Magen-Darm-Traktes (81) und in den Glomerula der Niere (113) nachgewiesen werden. Darüberhinaus zeigten Larsson et al. (118), daß die Somatostatin (D)-Zellen lange zytoplasmatische Ausläufer haben, die in engen Kontakt mit den gastrinproduzierenden (G)-Zellen und den HCl-produzierenden Parietalzellen kommen. Sehr bald wurde jedoch klar, daß das ursprünglich identifizierte Somatostatin-14 zu einer ganzen Familie von Somatostatinpeptiden gehört (163). Dazu zählen das Somatostatin-28, mehrere spezies-spezifische Varianten und größere Prohormonformen. Die verschiedenen Formen unterscheiden sich in ihrer Wirkung: So beeinflussen die größeren Somatostatinpeptide, im

Gegensatz zu Somatostatin-14, nicht die mesenterische Zirkulation, den Sauerstoffverbrauch (der Parietalzellen) oder die intestinale Motilität (111). Somatostatin-18 dagegen hemmt die Insulinsekretion stärker als Somatostatin-14 (140). Die sehr kurze Plasma-Halbwertszeit von Somatostatin-14 wurde beim Hund in verschiedenen Arbeiten mit 0,6 min (191), 1,3 min (215) bzw. 1,8 min (188) angegeben. Damit bleibt die klinische Anwendung, solange nicht zuverlässige Depotpräparate wie das in der klinischen Erprobung befindliche SMS 201-995 im Handel sind, der intravenösen Dauerinfusion vorbehalten.

NH-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Try-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys

Abb. 2: Aminosäuresequenz von Somatostatin-14

Somatostatin zeigte beim Menschen nach intravenöser Applikation in pharmakologischen Dosen eine Vielzahl von Wirkungen auch außerhalb der Hypophyse (siehe Tab. 1). Bloom et al. (23) konnten als erste den Nachweis liefern, daß Somatostatin in hoher pharmakologischer Dosis (200 µg/h bzw. 1000 µg/h) sowohl die Gastrin- als auch die Säuresekretion an Gesunden und an Patienten mit perniziöser Anämie, Akromegalie bzw. Zollinger-Ellison-Syndrom drastisch reduzierte. Barros D'Sa et al. (12) zeigten in ähnlich hoher Dosierung von Somatostatin einen statistischen Abfall der Säureproduktion nach Pentagastrin-, Histamin- und Mahlzeitstimulation von 97 %, 71 % bzw. 100 % und schlußfolgerten daraus einen direkten Hemmeffekt von Somatostatin an der Parietalzelle. Zu dieser Schlußfolgerung kamen auch Gomez-Fan et al. (71), die darüber hinaus eine Supprimierung von Pepsin unter Somatostatin fanden.

was inzwischen von einer ganzen Reihe von Autoren bestätigt wurde (110, 184, 155, 115). Arnold und Creutzfeldt (7) sowie Classen et al. (38) zeigten in der heute klinisch üblichen Dosierung von Somatostatin (200 - 300 $\mu\text{g/h}$) beim Menschen eine Säuresupprimierung von 80 - 90 %. In ähnlicher Dosierung stellten Raptis et al. (161) sowie Phillip et al. (155) einen etwa 30%igen Abfall des Serumgastrins fest. Somatostatin steigert außerdem am Magen die Schleimproduktion (91), erhöht die Durchblutung der Mukosa (120) und verhindert an der Ratte die Entstehung von Streßulzera (238, 90). Nach Wahren und Feliq (219) und anderen Autoren (101, 211, 102, 158) drosselt Somatostatin die Splanchnikusdurchblutung um etwa 30 %. Diese Drosselung scheint jedoch nach Untersuchungen von Sonnenberg et al. (201) nicht bei Patienten mit Leberzirrhose aufzutreten, da unter der klinisch üblichen Dosierung von 250 $\mu\text{g/h}$ Somatostatin sowohl der Lebervenenendruck als auch die Splanchnikusdurchblutung unbeeinflußt blieben. Am Pankreas zeigen sich pharmakologische Effekte von Somatostatin durch direkte Hemmung (1) an der B-Zelle (Insulinausschüttung sinkt) und an der A-Zelle (21) (Glukagonausschüttung sinkt ab) sowie in einer fast zum Erliegen kommenden exokrinen Pankreasfunktion (116, 92). An der Niere wurde lange Zeit ein diuretischer Effekt von Somatostatin nach Ergebnissen aus dem Tierexperiment diskutiert (164); neuere Untersuchungen am Menschen von Londong et al. (129) haben jedoch einen eher gegenteiligen Effekt mit anti-diuretischer Tendenz gezeigt.

Durch ihre immunzytochemischen Untersuchungen haben Larsson et al. (118) lange zytoplasmatische Ausläufer der Somatostatin (D)-Zellen zeigen können und haben der Diskussion starken Auftrieb gegeben, daß Somatostatin über eine parakrine Wirkung auf benachbarte Zellen im Magen (Parietal- und Gastrinzellen) und im Pankreas (A- und B-Zellen) eine physiologische Bedeutung bei der Regulation der Säureproduktion und des Glukosestoffwechsels haben könnte. Saffouri et al. (178) wiesen nach Gabe von Somato-

statin-Antiserum bei der Ratte einen Anstieg des endogenen Gastrins nach. Dieser Effekt deutet darauf hin, daß Somatostatin physiologisch eine dauernde Hemmwirkung auf das Gastrin und damit die Säureproduktion ausübt (178). Beim Hund steigt die Somatostatinkonzentration im Plasma signifikant an, wenn Glukose, Fett oder HCl intragastral oder auch Fett intraduodenal verabreicht werden (188). Das läßt nach Larsson (117) darauf schließen, daß die zum Magenumen hin offene Somatostatin (D)-Zelle des Antrums aktiviert wird und die benachbarte G-Zelle und damit die Säuresekretion hemmt. Ein solcher Somatostatinanstieg wurde auch nach Scheinfütterung beim Hund berichtet (43). Eine elektrische Stimulation des Nervus vagus erzielte dagegen einen Somatostatinabfall und Gastrinanstieg (148) am isolierten vaskulär perfundierten Magen der Ratte. Am Pankreas läßt sich unter Vagusstimulation neben dem Abfall der Somatostatinplasmakonzentration ein starker Anstieg der Proteinausschüttung nachweisen (82). Die Somatostatinausschüttung scheint somit unter autonomer Kontrolle zu stehen: Die hemmende Wirkung von Somatostatin wird durch cholinergen Einfluß (Vagusstimulation) beseitigt. Lokale Faktoren (z.B. Säure, Fett) an der lumenwärts offenen D-Zelle können jedoch scheinbar stimulierend auf die Somatostatinausschüttung einwirken. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde darauf hingewiesen, daß eine verminderte Somatostatinaktivität möglicherweise eine Rolle bei den pathophysiologischen Veränderungen während der Entstehung eines peptischen Ulkus spielen könnte, da die Somatostatinfreisetzung durch duodenogastralen Reflux signifikant gehemmt wurde (209).

Tab. 1: Wirkungen von Somatostatin in pharmakologischer Dosierung, nach Keller (100).

1. Hormonelle Wirkungen

Suppression von:

- Wachstumshormon, Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH)
- Insulin, Glukagon, Pancreatic Polypeptide (PP)
- Gastrin, Cholezystokinin, Sekretin
- Vasoactive Intestinal Peptide (VIP)
- Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP)
- Renin

2. Auswirkungen auf nichtendokrine Vorgänge

- Verzögerung der Magenentleerung, Verminderung der Säuresekretion
- Hemmung der Pankreassekretion (Bikarbonat und Enzyme)
- Hemmung der Gallenblasenkontraktion
- Verminderung der Absorption von Xylose, Galaktose, Laktose und Kalzium
- Verminderung der Splanchnikusdurchblutung
- Verminderung der myoelektrischen Aktivität des Dünndarms
- Hemmung der Thrombozytenaggregation
- Hemmung der Acetylcholinfreisetzung aus mesenterischen Ganglien
- Verhinderung der Leukozytose nach Endotoxininjektion
- Verminderung der renalen Wasserreabsorption

2. AUFGABENSTELLUNG DER ARBEIT

2.1. Reproduzierbarkeit der intragastrischen pH-Metrie

In der vorliegenden Arbeit soll an gesunden Probanden die Reproduzierbarkeit der kontinuierlichen intragastrischen pH-Messung mittels Miniatur-Glaselektrode unter basalen Bedingungen, also ohne exogen stimulierte Säuresekretion, überprüft werden.

2.2. Pharmakologische Effekte von Sekretin und Somatostatin am Magen

Der Registrierung des Einflusses von antisekretorisch wirksamen Pharmaka auf die intragastrische Azidität wird in den letzten Jahren vermehrte Bedeutung zuerkannt; deshalb soll in dieser Studie erstmals vergleichend das basale intragastrische pH-Verhalten unter beiden Hormonen in den klinisch üblichen Dosierungen dargestellt werden. Darüberhinaus soll die radioimmunologische Kontrolle des Serumgastrinsspiegels Aufschluß darüber geben, ob die Sekretin- und Somatostatineffekte auf das pH-Verhalten unter basalen Bedingungen gastrinvermittelt sind. Die Plasmakonzentrationen der beiden infundierten Hormone werden mittels radioimmunologischer Methoden gemessen; etwaig auftretende Nebenwirkungen werden dokumentiert.

2.3. Pharmakologische Effekte von Sekretin und Somatostatin an der Niere

In einer vorausgehenden Studie von Mühlbauer (143) aus unserem Labor bzw. von Londonq et al. (129) war in fünf-stündigen Sammelperioden neben einer diuretischen Wirkung von Sekretin zum ersten Mal ein statistisch auffälliger antidiuretischer Effekt von Somatostatin festgestellt

worden, der ganz im Gegensatz zu Ergebnissen aus dem Tierexperiment stand. Dieser antidiuretische Effekt von Somatostatin soll nun in Gegenüberstellung zu der bekannten diuretischen Wirkung von Sekretin unter standardisierter Wasserbelastung mit 1.5 l Tee und stündlichen Urinsammelperioden speziell untersucht werden. Ferner soll eine etwaige Auswirkung auf die Serumkonzentrationen von Hämoglobin, Hämatokrit und Gesamteiweiß, auf die Osmolalität in Serum und Urin, die Serumelektrolyte und die Ausscheidung der Elektrolyte im Urin dokumentiert werden, um ein möglichst umfassendes Bild der bisher wenig untersuchten renalen Wirkungen unter pharmakologischer Dosierung von Sekretin und Somatostatin zustandezubringen. Die Bestimmung der Kreatinin-Clearance kann klären, ob die beiden Hormone über eine Beeinflussung des glomerulären Filtrats an der Niere wirken oder ob im negativen Fall eine tubuläre Einwirkung angenommen werden muß. Aus dem Verhalten des antidiuretischen Hormons (ADH) und der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) soll die Frage beantwortet werden, ob Sekretin und Somatostatin via ADH oder Renin-Angiotensin-System ihre Wirkung an der Niere entfalten.

2.4. Klärung einer Prostaglandinvermittlung der pharmakologischen Effekte von Sekretin und Somatostatin an Magen und Niere

In einer angeschlossenen Pilotuntersuchung soll die Frage, ob Sekretin und Somatostatin prostaglandinvermittelt an Magen und Niere wirken, einer Klärung näher gebracht werden. Durch eine Vorbehandlung mit dem Prostaglandinsynthesehemmer Indometacin soll eine etwaige Prostaglandinvermittlung unterbunden und unter Beibehaltung des Versuchsdesigns aus der randomisierten Studie dokumentiert werden, ob sich die Effekte am Magen (pH-Verhalten) und an der Niere (Urin- und Elektrolytausscheidung, Reninverhalten) durch dieses Vorgehen aufheben oder abschwächen lassen.

3. PROBANDEN UND METHODEN

3.1. Probanden

Die vorliegende randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert und im intraindividuellen Vergleich durchgeführte Sekretionsstudie basiert auf dem Protokoll vom 19.7.1983, das in der Anlage A beigeheftet ist. Dieses Protokoll wurde nach den Richtlinien der WHO-Konferenzen von Helsinki (228) und Tokio (229) erstellt und von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians - Universität München am 3.10.1983 als "unbedenklich" beurteilt (Anlage B). Für die Dauer der Studie wurde vom Somatostatin-Hersteller eine spezielle Probandenversicherung abgeschlossen.

Die Untersuchungsreihe führten wir an zwölf männlichen Probanden durch. Diese waren im Mittel 26 (22 bis 30) Jahre alt, 184 (174 bis 194) cm groß und 73 (64 bis 80) kg schwer (Angaben als Median, niedrigster und höchster Wert). Bei der weiterführenden, orientierenden Pilotstudie nahmen aus dem gleichen Kollektiv drei Probanden teil. Sie waren im Mittel 25 (23 bis 26) Jahre alt, 180 (178 bis 190) cm groß und wogen 73 (72 bis 80) kg.

Die Probanden mußten gesund sein und im Altersbereich zwischen 18 und 35 Jahren liegen; anamnestisch durften sich keine Hinweise auf eine akute oder chronische Erkrankung vor allem an Magen, Darm, Galle, Pankreas oder Niere ergeben. Auch Sodbrennen, Verdauungsstörungen und Prostataerkrankungen mit etwaigen Miktionsproblemen durften vorher nicht aufgetreten sein. Alle Versuchsteilnehmer wurden ärztlich untersucht; unter Sonographie wurde sichergestellt, daß weder Restharn noch eine über die Norm vergrößerte Prostata vorhanden waren.

Im Protokoll legten wir folgende Ausschlußkriterien fest: Probanden unter irgendeiner Dauermedikation, Probanden mit einem pathologischen Befund bei der körperlichen Untersuchung oder mit irgendeiner persistierenden Abnormalität der vor Beginn der Studie erhobenen hämatologischen (klei-

nes und Differentialblutbild, Thrombozythenzahl und BKS) und blutchemischen (Kreatinin, Harnstoffstickstoff, Natrium, Kalium, Calcium, GOT, GPT, Gamma-GT, Bilirubin, Serumgesamteiweiß und Nüchternblutzucker) Parameter sowie des Urinstatus (Eiweiß, Urobilinogen, Zucker, Sediment) und des radioimmunologisch bestimmten Nüchterngastrins (Einzelheiten zu den Methoden siehe unter 3.3.).

Des weiteren wurden alle Probanden angehalten, eine Woche vor Beginn der Versuchsreihen bis zum Ende keine Medikamente einzunehmen und keine größeren Mengen Alkohol zu trinken. Insbesondere durfte am Tag vor dem jeweiligen Versuch kein Alkohol getrunken, ab 22 Uhr keine Nahrung mehr aufgenommen und nicht mehr geraucht werden.

In der nachfolgenden Tabelle 2 sind die Daten der hämatologischen und klinisch-chemischen Voruntersuchungen im einzelnen aufgeführt.

In einer weiterführenden Pilotuntersuchung wollten wir für eine randomisierte Folgestudie testen, ob sich unter Beibehaltung unseres unter 3.2. beschriebenen Versuchsdesigns und einer Vorbehandlung mit Indometacin die Somatostatin- und Sekretineffekte an Magen (Säurehemmung) und Niere (Reninverhalten, Urin- und Elektrolytausscheidung) verändern bzw. ganz aufheben ließen. Alle Versuchspersonen wurden vor Beginn der beiden Studien über die Bedingungen und die Durchführung der Versuche ausführlich informiert und erklärten schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme. Etwaig auftretende Nebenwirkungen wurden genau erfragt und auf dem Untersuchungsprotokoll dokumentiert. In der Pilotstudie wurde insbesondere auf Nebenwirkungen von Indometacin geachtet.

Die Probanden waren durch den Somatostatinhersteller in beiden Studien für die Gesamtdauer der Untersuchungen versichert. *

* Wir danken den Herren B.C. Wassmer und G. Harrant (Fa. Curamed Pharma GmbH, Freiburg/Brsg.) für die großzügige Unterstützung unserer beiden Studien.

Tab. 2: Klinisch-chemische Parameter der vor Beginn der Sekretionsstudie untersuchten Probanden (n=12)

Prb	Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Krea	H-N	GOT	GPT	y-GT	Bili	TP	BZ	Hb	Hkt	Hb-E	Throm	BKS	Gast	U-Stat
1	136	4.4	5.1	1.1	10.0	11	8	13	0.7	8.0	79	17.3	48.5	29.6	146000	—	18	o.B.
2	142	4.5	4.8	0.8	12.3	8	6	9	0.6	7.4	97	13.7	39.0	29.0	310000	7/17	19	o.B.
3	144	4.7	4.9	1.1	16.0	8	10	7	0.9	7.0	69	16.1	42.5	30.7	140000	2/4	15	o.B.
4	144	4.2	4.5	0.7	10.0	8	6	7	0.4	7.4	89	15.8	45.5	28.3	128000	1/4	20	o.B.
5	142	4.1	4.8	1.0	16.0	11	12	11	0.9	8.4	79	16.5	41.5	33.3	218000	3/7	37	o.B.
6	134	4.4	5.0	1.2	19.0	10	10	10	0.6	7.7	87	14.2	39.5	29.5	142000	12/17	29	o.B.
7	140	4.1	4.8	0.8	12.5	12	10	8	0.8	7.3	55	17.5	51.5	31.6	183000	1/3	26	o.B.
8	141	4.0	4.9	1.0	15.0	11	17	6	0.7	7.1	74	16.8	48.0	28.2	112000	—	18	o.B.
9	145	4.3	5.3	0.9	16.0	9	14	12	0.8	6.9	83	16.4	42.5	32.9	164000	1/2	36	o.B.
10	143	4.0	4.8	1.0	20.3	12	11	11	0.6	8.2	78	16.0	45.0	30.7	132000	2/7	18	o.B.
11	142	4.6	4.5	1.1	—	8	9	9	0.8	6.9	82	14.4	42.0	29.8	249000	2/6	11	o.B.
12	141	4.0	4.6	1.1	—	7	9	7	0.8	7.7	71	16.5	48.0	28.0	138000	1/3	12	o.B.

Dimensionen: Natrium mval/l , Kalium mval/l , Calcium mval/l , Kreatinin mg/dl , Harnstoff-Stickstoff mg/dl,
 GOT U/l , y-GT U/l , Bilirubin mg/dl , Totalprotein g/dl , Blutzucker mg/dl, Hämoglobin
 g/dl , Hämatokrit % , Hb-E pg , Thrombozyten Anzahl/µl, BKS mm/h , Gastrin pg/ml .

3.2. Versuchsablauf

3.2.1. Eichen des pH-Meters und -Schreibers

Vor Beginn eines jeden Versuches mußte das pH-Meter (Typ E 632 digital Methrom AG, Herisau/Schweiz) geeicht werden. Hierbei wurde die zum Schutz vor Austrocknung in Frisco-lyt B aufbewahrte pH-Sonde (kombinierte Magensonde 440-M4, Fa. W. Ingold AG, 8902 Urdorf bei Zürich/Schweiz) mit destilliertem Wasser sorgfältig gespült, getrocknet und dann nacheinander in Eichlösungen von pH 7.00 und pH 1.00 (Fa. E. Merck, Darmstadt) eingetaucht. Der vom pH-Meter jeweils angezeigte Wert wurde am Eichregler korrigiert. Da die Eichung bei einer Raumtemperatur von 20 Grad C erfolgte, wurde bei Versuchsbeginn der Temperaturregler auf die im Magen herrschende Temperatur von 37 Grad C gestellt. Technische Daten des pH-Meters: Meßbereich pH 0.00 bis 14.00; Auflösung: pH-Messungen 0.01; Fehler: $\pm 0.01\%$ des Meßwertes (nach Angabe des Herstellers).

Beim angeschlossenen pH-Schreiber (Labograph E 586, Methrom AG) haben wir für den maximalen Spannungsmeßbereich von 250 mm einen korrespondierenden pH-Bereich von 0.0 bis 10.0 gewählt, sodaß eine pH-Änderung von 1.0 auf 2.0 einem Ausschlag von 25 mm entsprach. Geeicht wurde wieder an den Punkten pH 1.0 und 7.0. Die Papiervorlaufgeschwindigkeit stellten wir auf 2 mm/min.

3.2.2. Legen der pH-Sonde

Vor Gebrauch haben wir die Magensonde stets für mindestens vier Stunden in Desinfektionslösung (Gigasept, Fa. Schülke und Mayr GmbH, 2000 Norderstedt) gelegt, was bei der angewendeten 5%igen Lösung einer Abschluß-Desinfektion (so genannte "Kaltsterilisation") einschließlich Viren (incl. HBV) und Sporen entsprach, und sie anschließend in Frisco-lyt (= 1.5 M KCl-Lösung) aufbewahrt. Bei Versuchsbeginn

haben wir sie gründlich mit destilliertem Wasser gespült und dann am sitzenden Probanden durch die Nase in das Magenumen eingeführt.

3.2.3. Kontrolle der Sondenlage in Durchleuchtung

Vor Beginn der Untersuchungen haben wir die korrekte Sondenlage so definiert, daß die Elektrodenspitze bei strafem Sondenverlauf am Übergang zwischen Korpus und Antrum zu liegen kommen mußte. An jedem Versuchstag wurde unter kurzer Durchleuchtung (Röntgen-Abteilung der Medizinischen Klinik Innenstadt) die Sonde exakt plaziert und dann mit Klebeband am Nasenrücken fixiert.

3.2.4. pH-Monitoring

Nachdem der Proband seine sitzende Versuchsposition eingenommen hatte, wurde die pH-Elektrode an das System pH-Meter und -Schreiber angeschlossen und so das pH-Verhalten während des gesamten Versuchs kontinuierlich registriert. Von der insgesamt knapp sechsständigen pH-Aufzeichnung wurden die letzten vier Stunden statistisch ausgewertet (siehe unten, Abb. 3).

3.2.5. Wasserbelastung

Für den weiteren Versuchsablauf und die Zeiteinteilung vergleiche Abbildung 3. Um die angestrebte Diurese der Nieren zu erreichen, haben wir die Probanden jeweils 1.5 l eines gut lauwarmen Pfefferminztees innerhalb einer Stunde vom Zeitpunkt -30 bis +30 min gleichmäßig trinken lassen. Mit dieser Zufuhr von 1.5 l freiem Wasser sollte gewährleistet sein, daß die Probanden zu Beginn der Medikationsphase bei Minute 120 sich alle bezüglich ihres Wasserhaushaltes in einem "steady state" befinden und man nach der

zehnstündigen Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz sowie anderen Einflüssen auf die Flüssigkeitsbilanz von etwa gleichen Bedingungen ausgehen konnte.

3.2.6. Intravenöse Zugänge und Dauerinfusion

Im mittleren Drittel des rechten Unterarms der Versuchsperson wurde ein peripherer Verweilkatheter (Durchmesser 1.3 mm, Länge 45 mm) gelegt und von -40 bis 0 min 40 ml/h NaCl 0.9 % zum Offenhalten der Vene durch eine Infusionspumpe (Infusomat II, Fa. B. Braun Melsungen AG, 3508 Melsungen) infundiert. Zum Zeitpunkt 0 min wurde das Pumpvolumen auf 150 ml/h NaCl 0.9 % umgestellt und bis Versuchsende beibehalten. Unmittelbar nach Legen des ersten venösen Zugangs wurde am linken Unterarm ein zweiter mittels Butterfly-Kanüle gestochen (vgl. 3.2.7) und ab diesem Zeitpunkt die definierte Versuchsdauer (- 40 min bis 300 min) begonnen.

3.2.7. Perfundieren von Medikation bzw. Placebo

Für die exakte Verabreichung der Medikation haben wir am anderen Unterarm eine Butterfly-Kanüle (Fa. Abbott Ireland Ltd., Rep. of Ireland; äußerer Durchmesser 0.8 mm, Nadel-länge 19 mm) gelegt und einen Perfusor (Perfusor V, Fa. B. Braun Melsungen AG) als Pumpe benutzt. Bis zum Zeitpunkt 120 min wurde die Vene mit 6 ml/h NaCl 0.9 % offengehalten, dann der Bolus ganz langsam über ca. 1 min injiziert und anschließend in einer Original-Perfusor-Spritze (50 ml, Fa. B. Braun Melsungen) das jeweilige Medikament mit einer Geschwindigkeit von 12 ml/h gegeben. Jede Perfusor-spritze enthielt ein Gemisch bestehend aus 2%iger Humanalbuminlösung (= 2.4 ml Rhodalbumin 20 %, Fa. Rhone-Poulenc Pharma GmbH, 2000 Norderstedt) zum Benetzen der Spritze, der definierten Menge Sekretin (0.5 KE/kg/h Sekretolin = 0.125 µg/kg/h synthetisches Sekretin Hoe069, Fa. Hoechst

AG, Frankfurt/Main) oder Somatostatin (250 µg/h synthetisches Somatostatin, Fa. Curamed Pharma GmbH, Freiburg/Br.) bzw. Placebo (= NaCl 0.9 %) und einem Rest von NaCl 0.9 %, Gesamtvolumen 48 ml). Die Medikation richtete eine unabhängige und am Versuchablauf nicht beteiligte medizinisch-technische Assistentin nach einem festen Randomisationsplan her, der nur ihr zugänglich war. Somit war gewährleistet, daß weder der Versuchsleiter oder Untersucher noch der Proband das jeweilig applizierte Medikament kannten.

VERSUCHSABLAUF

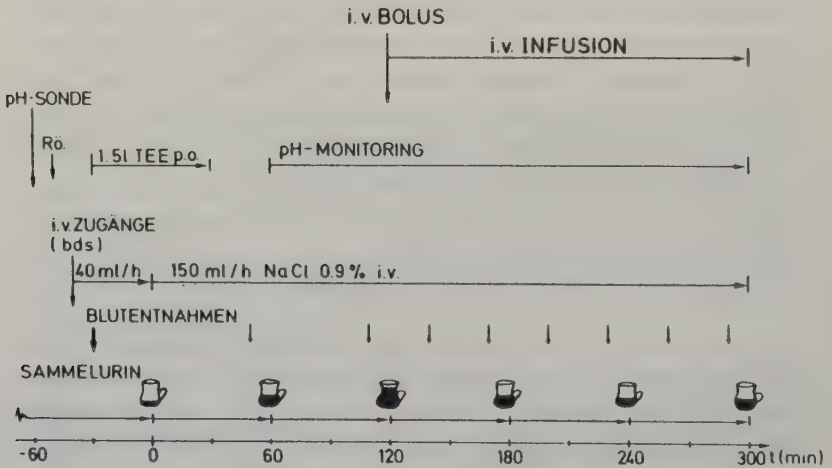


Abb. 3: Versuchsaufbau.

Transnasale Miniatur-pH-Elektrode Typ 440-M4, Fa. Ingold; Röntgenkontrolle in Durchleuchtung; NaCl-0.9% - Infusion über Infusomat, Fa. Merck; Medikationsgabe über Perfusor V, Fa. Braun (250 µg/h Somatostatin, Fa. Curamed; bzw. 0.5 KE/kg/h Sekretolin, Fa. Hoechst AG; Placebo = NaCl 0.9%). Blutentnahmen siehe 3.2.8.; Sammelurin siehe 3.2.9.

3.2.8. Blutentnahmen

Die Blutentnahmen wurden nach dem Nüchternwert bei -30 min im halbstündlichen und stündlichen Rhythmus vorgenommen. Alle 30 min bzw. 60 min (Phase vor Medikation) wurde Blut zur radioimmunologischen Bestimmung der Hormone Somatostatin, Sekretin, Gastrin, ADH und Angiotensin I gewonnen (50, 110; 140, 170, 200, 230, 260, 290 min), während die zusätzlichen hämatologischen (Hb, Hk) und blutchemischen (Osmolalität, Kreatinin, Eiweiß, Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat) Parameter nur im Stundenabstand (50, 110, 170, 230, 290 min) gemessen wurden (vgl. Abb. 3).

Alle Proben sammelten wir nach Verwerfen der ersten zwei bis drei Milliliter Blut allein durch Abtropfen aus dem Verweilkatheter und stellten sie unmittelbar danach ins Eisbad, bevor sie innerhalb längstens einer Stunde (Ausnahme Hämatologie-Proben) bei 3500 Umdrehungen/Minute zehn Minuten lang zentrifugiert wurden (Zentrifuge Typ I-6b, Fa. Beckmann Instrumente, München). Das erhaltene Serum bzw. Plasma wurde bis zur endgültigen gemeinsamen Bestimmung der gewünschten Parameter bei -20 Grad C tiefgefroren.

3.2.9. Sammelurin

Nach Abgabe der Nüchternportion bei 0 min sammelten die Probanden jeweils eine ganze Stunde bis zur nächsten Messung (0 bis 60, 60 bis 120, 120 bis 180, 180 bis 240 und 240 bis 300 min). Das Volumen wurde stündlich bestimmt und auf ein Vielfaches von 5 ml auf- bzw. abgerundet. Ein Aliquot wurde im Kühlschrank asserviert und anschließend die Osmolalität sowie die Konzentrationen von Natrium, Kalium, Calcium und Phosphat ermittelt. Diese Konzentrationen (mg/dl bzw. mval/l) rechneten wir später um in volumenkorrigierte Mengen pro Stunde (d.h. Konzentration x Volumen/Stunde).

3.2.10. Indometacin-Vorbehandlung in der Pilotstudie

Unter Beibehaltung des Versuchsablaufes, wie er von 3.2.2. bis 3.2.9. dargestellt ist, erhielten drei Versuchspersonen, nämlich die Probanden 3, 4 und 12 aus der randomisierten Serie, um 0 Uhr 100 mg, um 6 Uhr 50 mg und um 9 Uhr noch einmal 50 mg, insgesamt also 200 mg Indometacin. Um Mitternacht durften die Probanden mit den Tabletten einige Löffel Joghurt zu sich nehmen. Die beiden Einnahmen um 6 Uhr und um 9 Uhr erfolgten auf nüchteren Magen.

3.3. Radioimmunologische Methoden

3.3.1. Allgemeines Prinzip

Die radioimmunologischen Methoden zur genauen quantitativen Bestimmung von Polypeptidhormonen bieten eine einzigartige Kombination von Spezifität, Präzision und Einfachheit und haben deshalb breiten Einzug in die klinische Diagnostik gefunden. Im Prinzip konkurriert ein mit radioaktivem Jod (^{125}J) markiertes synthetisches Hormon ("Tracer") mit einem nicht markierten, zu testenden Hormon um die antihormonellen, hochspezifischen Antikörper, mit denen das markierte und das nicht markierte ("kalte") Hormon inkubiert werden. Je größer die Konzentration des zu bestimmenden "kalten" Hormons im Serum ist, desto weniger kann sich das markierte Hormon in dieser kompetitiven Reaktion mit der begrenzten Zahl von Antikörpermolekülen verbinden (20). Die Quantität des radioaktiv markierten Hormon-Antikörper-Komplexes verhält sich also umgekehrt proportional der Menge des unmarkierten Hormons im Testserum. Bevor man aber das markierte und an Antikörper gebundene Hormon betimmen kann, muß man diesen Komplex von der Mischung trennen. Diesen Separations-

schritt führt man mit Polyethylenglykol, Aktivkohle oder einem zweiten Antikörper durch. Das erhaltene Präzipitat wird dann im Vergleich mit Standardproben definierter Konzentrationen in einer Isotopen-Zählkammer gemessen. Anhand der aufgestellten Standardkurve läßt sich dann der einer bestimmten Radioaktivität zugeordnete Wert der Hormonkonzentration ablesen. Um eine möglichst hohe Präzision der Werte zu erreichen, wie dies besonders bei intraindividuellen statistischen Vergleichen notwendig ist, werden alle Proben eines Versuchsteilnehmers in Zwei- oder Dreifachmessung und innerhalb des gleichen Assayansatzes bestimmt.

In den folgenden Abschnitten (3.3.2. bis 3.3.6.) sollen die verwendeten Reagentien und die charakteristischen methodischen und technischen Merkmale der einzelnen in der für die endokrinologischen Bestimmungen dieser Studie notwendigen Radioimmunassays beschrieben werden.

3.3.2. Sekretin-Radioimmunassay

Beim Sekretin-Assay (79) wurde synthetisches Sekretin (von Prof. Wünsch, München) mit radioaktivem ^{125}Jod entsprechend der Chloramin-T-Methode nach Hunter und Greenwood (86) markiert und anschließend säulenchromatographisch mit Sephadex G50 superfein (Fa. Pharmacia Fine Chemicals, Uppsala/Schweden) gereinigt. Zur Ausschaltung unspezifischer Meßeffekte erfolgte die Extraktion von Plasma-Sekretin in reinem Alkohol. Als Standard diente natürliches Sekretin vom Schwein (vom GIH Research Laboratory, Karolinska Institute, Stockholm/Schweden). Den spezifischen Kaninchenantikörper gegen synthetisches Sekretin stellte Prof. Chey (Rochester/USA) zur Verfügung (25). Das an den Antikörper gebundene Sekretin wurde vom noch freien Sekretin durch Präzipitation des Antikörpers mit Polyethylenglykol (46) getrennt und in der automatischen

Gamma-Zählkammer bestimmt.*

Nach Austestung von L.E. Hanssen ergaben sich die technischen Daten des Assays für Sekretin wie folgt: Die Präzision lag zwischen 70 % bei hohen Werten um 73 pmol/l und 85 % bei niedrigen um 22 pmol/l. Die Interassayvariation betrug 15 %, die Intraassayvariation 10 % (jeweils bei 17 pmol/l). Untere Nachweisgrenze, d.h. Sensitivität, ab 2.5 pmol/l. Unspezifische Bindung ohne Antiserum 1.6 ± 0.4 % (Mittelwert $\pm$ SD). Der Radioimmunassay hat eine hohe Spezifität, da gegenüber Gastrin, Glucagon, Glucagon-like immunoreactivity, Cholezystokinin, Pankreas-Polypeptid, Gastric inhibitory peptide (GIP) und Motilin keinerlei Kreuzreaktion gefunden werden konnte. Lediglich Vasoaktives Intestinales Polypeptid (VIP) kreuzreagierte annähernd entsprechend einer ID-50 von 0.2 %, d.h. die Annahme einer Interaktion ist beim Gesunden absolut zu vernachlässigen. Bei der Asservierung der Blutproben wurde wie folgt verfahren: pro Milliliter Vollblut Zugabe von 500 IE Aprotinin (= Trasylol, Fa. Bayer, Leverkusen) und 50 IE Heparin (Heparin - Natrium, Fa. Braun - Melsungen, 3508 Melsungen), danach Kühlen in Eiswasser, Zentrifugieren und Aufbewahrung in Tiefkühltruhe bei -20 Grad C bis zur Extraktion und Bestimmung des Hormonspiegels.

* Die radioimmunologischen Bestimmungen wurden im Labor von Dr. L.E. Hanssen (Research Laboratory of Gastroenterology, Ulleval Hospital, Oslo/Norwegen) durchgeführt. Wir danken Herrn Hanssen und seiner Mitarbeiterin ganz herzlich für diese Messungen.

3.3.3. Somatostatin-Radioimmunassay

Die radioimmunologische Bestimmung der Somatostatin-Konzentration im Plasma (195) wurde von Dr. L.E. Hanssen, Oslo/Norwegen, vorgenommen.* Die Blutproben wurden dazu mit 500 IE Aprotinin (= Trasylol, Fa. Bayer, Leverkusen) und 50 IE Heparin (Heparin-Natrium, Fa. Braun Melsungen, 3508 Melsungen) jeweils pro Milliliter Vollblut versetzt, eisgekühlt und nach Zentrifugation bis zur Messung der Hormonkonzentrationen bei -20 Grad Celsius asserviert. In diesem Assay wurde synthetisches l-Tyr-Somatostatin (Beckmann Instruments Inc., Palo Alto, California/USA) mit radioaktivem ^{125}Jod nach der Chloramin-T-Methode von Hunter und Greenwood (86) markiert und mittels Ionen-Austausch-Chromatographie gereinigt. Die Extraktion in Azeton sollte unspezifische Meßeffekte geringhalten. Als Standard wurde synthetisches, zyklisches Somatostatin-14 verwendet. (Bachem Inc., Fine Chemicals, Torrance, California/USA). Der spezifische Kaninchenantikörper gegen das Mittelstück von Somatostatin-14 wurde von Prof. J.F. Rehfeld, Kopenhagen/Dänemark, hergestellt. Mit Polyethylenglykol trennte man das an die Antikörper gebundene vom noch freien Somatostatin und bestimmte nach Zentrifugieren das radioaktive Präzipitat in einem Gamma-Zählgerät. Die Standardkurve wurde mit Hilfe der "spline function" erstellt und die jeweiligen Konzentrationen so automatisch errechnet (137).

* Wir möchten uns bei Dr. L.E. Hanssen, Oslo/Norwegen, und seiner Mitarbeiterin für die radioimmunologischen Messungen recht herzlich bedanken.

Die technischen Daten des Radioimmunassays für Somatostatin werden wie folgt angegeben: Die Intra-Assay-Variation beträgt 7.9 % bei 7.1 pmol/l ($n = 51$), die Inter-Assay-Variation beträgt 7.5 % bei 10.7 pmol/l, 12.4 % bei 27.9 pmol/l und 13.9 % bei 66 pmol/l ($n = 10$). Die Sensitivität (untere Nachweisgrenze) liegt bei 2.7 pmol/l. Das spezifische Antiserum zeigte keine Kreuzreaktion mit den getesteten gastrointestinalen, hypothalamischen, hypophysären und anderen Proteinen und Peptiden. Im einzelnen wurden auf Kreuzreaktion geprüft: Synthetisches Human-gastrin I (Imperial Chemical Industries Ltd., Cheshire), hochgereinigtes Schweine-Glucagon, porcine glucagon-like immunoreactivity, porcine monocomponent insulin (alle vom Novo Research Institute, Kopenhagen/Dänemark), TRH (Fa. Roche, Basel/Schweiz), LHRH (Hoechst AG, Frankfurt), gereinigtes humanes ACTH (Pituitary Hormone Laboratory, St. Bartholomew's Hospital, London/England), synthetisches Met- und Leu-Enkephalin (Fa. Bachem), Cholecystokinin-33 (V. Mutt, Karolinska Institutet, Stockholm/Schweden), gereinigtes natürliches Schweine-Sekretin (GIH Research Lab., Karolinska Institutet), VIP (N. Yanaikara, Shizuoka College of Pharmacy, Shizuoka), GIP (J. Brown, Vancouver/Canada), synthetisches 13-Nle-Motilin (E. Wünsch, München), Substanz P und Neurotensin (Fa. Beckmann), Bombesin (Farmacia Italia, Mailand/Italien), Desamino-8d-AVP (Fa. Ferring Läkemedel), menschliches Calcitonin (Fluka AG, Schweiz) sowie gereinigtes humanes GH, PRL, FSH, LH, HCG und TSH (Hormone and Isotope Laboratory, Aker Hospital, Oslo/Norwegen).

3.3.4. Gastrin-Radioimmunassay

Bei dem in unserem Labor durchgeführten Radioimmunassay zur Bestimmung der Gastrinkonzentration im Serum wurde nach einer Doppelantikörpermethode verfahren (26). Der spezifische Gastrinantikörper 4562 wurde uns freundlicherweise von Prof. Dr. J.F. Rehfeld (Kopenhagen/Dänemark) zur Verfügung gestellt. Als Standard diente synthetisches Humangastrin I (MRC-Standard), für die Herstellung des Tracers wurde synthetisches Humangastrin I (HG-17, Fa. Fluka Feinchemikalien GmbH, 7910 Neu-Ulm/Donau) verwendet. Die ^{125}Jod -Markierung erfolgte durch eine Modifikation der Cloramin-T-Methode von Hunter und Greenwood (86). Das radioaktiv markierte Gastrin wurde mit Sephadex G-10 bzw. Sephadex G-25/50 (Fa. Pharmacia Fine Chemicals, Uppsala/Schweden) in zwei Schritten säulenchromatographisch gereinigt. Die Separation des an die Antikörper gebundenen vom noch freien Gastrin geschah durch einen zweiten präzipitierenden Anti-Kaninchen-Antikörper vom Esel (Fa. Wellcome, Res. Lab., Beckenham/England). Die Radioaktivität des Präzipitats wurde nach Zentrifugieren und Absaugen des Überstandes in einem Gamma-Zählgerät (Nuclear Enterprise NE 1600, Fa. Nuclear Enterprise, München) ermittelt. Die Standardkurve wurde mit Hilfe der "spline function" (137) über die EDV-Anlage 404/3 der Fa. Siemens erstellt und die Hormonkonzentrationen als arithmetischer Mittelwert der routinemäßig durchgeführten Dreifachbestimmungen berechnet.

Nach umfangreichen Testungen am Gastrinantikörper 2604 in unserem Labor (105) und den Arbeiten von De Magistris (44), Rehfeld (162) und Stadil (202), die für beide Antiseren 2604 und 4562 identische Werte erhielten, können für den jetzt verwendeten Ak 4562 die technischen Daten von Ak 2604 übernommen werden ($n = 30$): Die Intra-Assay-Variation bei normalen Werten von $37.4 \pm 1.93 \text{ pg/ml}$ (Mittelwert $\pm$ SEM) betrug 5.2 %, bei hohen Werten von $254.1 \pm 17.5 \text{ pg/ml}$ ergab sich ein Koeffizient von 6.9. Für die Inter-Assay-Variation und damit die Reproduzierbarkeit der

Ergebnisse (n = 46) wurde ein Variationskoeffizient von 10.6 für den Normalbereich (37.0 ± 3.8 pg/ml) und von 9.9 für den hohen Bereich (224.3 ± 22.3 pg/ml) ermittelt. Die Sensitivität (untere Nachweisgrenze) lag bei 2 pg/ml, der Regressionskoeffizient bei 0.96 für den Standardkurvenbereich von 10 pg/ml bis 250 pg/ml. Die Antikörper 2604 und 4562 reagierten beide mit allen vier Gastrinkomponenten (Component I, G-34, G-17 und G-14) und zeigten gegenüber anderen intestinalen Hormonen wie Cholezystokinin (162) durchweg vernachlässigbare Kreuzreaktionen.

3.3.5. Vasopressin (ADH)-Radioimmunassay

Die radioimmunologische Bestimmung der Konzentrationen von Arginin-Vasopressin (ADH) fand in Plasmaproben statt, die mit 500 IE Aprotinin (Trasylol, Fa. Bayer, Leverkusen) und 50 IE Heparin (Heparin-Natrium, Fa. Braun Melsungen, 3508 Melsungen), jeweils pro Milliliter Vollblut, versetzt waren. Die Plasmaproben wurden in unserem Labor mit Aceton und Petrolether nach dem Erstbeschreiber M.K. Husain (87) extrahiert und anschließend lyophilisiert, bevor sie im Labor von Dr. W. Hummerich* gemessen wurden (85). Zur Herstellung des Tracers wurde synthetisches Arginin-Vasopressin (Fa. Ferring, Kiel) mit einer modifizierten Chloramin-T-Methode (86) markiert und zweimal in einer Sephadex G-25-Säule (Fa. Pharmacia Fine Chemicals, Uppsala/Schweden) unter 0.25%iger Essigsäurezugabe gereinigt. Das Standard-ADH wurde von Fa.Ferring (Kiel) hergestellt.

*

Unser Dank gilt Herrn Dr. W. Hummerich (Medizinische Universitätspoliklinik, Köln) und seiner Mitarbeiterin Frau H. Roesch für die Durchführung der ADH-Bestimmungen.

Der Antikörper Nr. K 2 060 378 vom Kaninchen war spezifisch gegen synthetisches ADH. Der Trennungsschritt zwischen gebundenem Hormon und freiem Tracer erfolgte mittels Aktivkohle (Norit A, Serva) unter Zugabe von 10 % Humanplasma. Die Radioaktivität im resultierenden Präzipitat wurde wie üblich in einer Gamma-Zählkammer gemessen.

Die technischen Daten des RIA wurden wie folgt angegeben: Wiederfindung von bekannten ADH-Standards bei 10 pg/ml $70 \pm 8 \%$ und $65 \pm 7 \%$ bei 2 pg/ml, Intra-Assay-Variation jeweils Variationskoeffizient von 4.5 bei 10 und bei 2 pg/ml. Sensitivität (untere Nachweisgrenze): 0.5 pg/ml. Kreuzreaktionen zeigten sich gegen Lys-Vasopressin (Ferring, Kiel) mit 20 %, 1 % mit Oxytocin (Ferring, Kiel), 3 % mit DDAVP und 1 % mit Arg-Vasotocin (Ferring, Kiel).

3.3.6. Renin-Aktivitäts-Radioimmunassay

Die radioimmunologische Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität, die sich doch zum Teil erheblich von den oben beschriebenen Verfahren unterscheidet, ist nur indirekt über die Messung des Angiotensin I zu erreichen und soll im Prinzip kurz aufgezeigt werden. - Das proteolytische Enzym Renin aus den juxtaglomerulären Zellen der Niere spaltet im Plasma sein Substrat, ein α -2-Globulin, und produziert so das Dekapeptid Angiotensin I. Hemmt man nun spezifisch das "Converting Enzyme" und damit die Bildung von Angiotensin II, bleibt das Angiotensin I als Parameter der Renin-Aktivität für die typische radioimmunologische Messung erhalten. Dieser Ansatz basiert auf Arbeiten von E. Haber und Mitarbeitern (77) und wurde von der Fa. Travenol (Division of Travenol Laboratories, Inc., Cambridge, Massachusetts/USA) zu einem zuverlässigen Radioimmunoassay Kit (Cat. Nr. CA-553) ausgearbeitet. Für die

Messung unserer Plasma-Renin-Proben verwendete Prof. P.C. Weber* aus unserer Klinik diesen Kit, bestehend aus folgenden Reagentien (Angaben laut Hersteller Fa. Travenol):
125 Jod-Angiotensin I-Tracer, lyophilisiert (Cat. Nr. CA-633), Anti-Angiotensin I Kaninchenserum (Cat. Nr. CA-157), Assay-Puffer-Konzentrat (Cat. Nr. CA 741), einen Maleat-Generations-Puffer (Cat. Nr. CA-733) für den pH-optimierten Ablauf der Plasma-Renin-abhängigen Reaktion vom Renin-substrat zum Angiotensin I (Inkubationszeit 90 min bei 37 Grad Celsius); Die weitere Umwandlung zum Angiotensin II wird durch den gleichzeitig applizierten Converting-Enzyme-Hemmstoff Phenylmethylsulfonyl Fluorid (PMSF, Cat. Nr. CA-735) sofort unterbunden. Der Kit enthält ferner eine Renin-Aktivitätskontrolle, lyophilisiert (Cat. Nr. CA-411) und fünf Angiotensin I-Standards für 0.2, 0.8, 3.0, 10.0 und 50 ng/ml Konzentrationen (Cat. Nr. CA-362 bis 366). Die Separation des an Antikörper gebundenen vom noch freien Angiotensin I erfolgt durch Aktivkohleadsorption. Um unspezifische Effekte ("Background") ohne Durchführung einer Extraktion herauszufiltern, wurde der resultierende Wert bei einer 4-Grad-Celsius-Inkubation in Maleat-Puffer vom Wert bei 37 Grad Celsius abgezogen (Ablesung aus Standardkurve) und nach Volumenkorrektur in die endgültige Plasma-Renin-Aktivität (PRA, Dimension: ng/ml/h) umgerechnet.

* Unser ganz besonderer Dank gilt Prof. P.C. Weber (Medizinische Universitätsklinik Innenstadt) für die Messung der Plasma-Renin-Aktivität in seinem Labor und für die ausführliche Beratung bei der Versuchsplanung.

Die technischen Daten des Kits werden von der Fa. Travenol wie folgt angegeben: Sensitivität (untere Nachweisgrenze): 0.017 ng/ml/h, Präzision (Intra-Assay-Variation): Variationskoeffizient von 8 % bei 9.6 ng/ml/h, eine Inter-Assay-Präzision von 6.3 % bei niedrigen (Mittel 2.4 ng/ml/h) und 12 % (Variationskoeffizient) bei höheren Werten (Mittel 6.8 ng/ml/h), die Wiederfindung lag bei 97 % . Die Blutproben wurden von uns in EDTA-beschichteten Röhrchen (Fa. Sarstedt, 5233 Nuembrecht-Rommelsdorf) abgenommen, auf 4 Grad Celsius abgekühlt, anschließend zentrifugiert (10 min, 3500 U/min) und bis zum Assay bei - 20 Grad Celsius tiefgefroren.

3.4. Klinisch-chemische Methoden

Die unter 3.4., 3.5. und 3.6. aufgeführten Parameter wurden im Labor der Medizinischen Klinik Innenstadt (München) durchgeführt. Das Labor nimmt regelmäßig an Qualitätskontrollen und Ringversuchen teil. Die Ergebnisse entsprechen der von der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie geforderten Norm.

3.4.1. Kreatinin

Das Kreatinin (Krea) in Serum und Urin wurde mit Hilfe der von Bartels (13) modifizierten Jaffe-Methode gemessen.

Normbereiche: 0.7 - 1.2 mg/dl im Serum

1500 - 2500 mg/24 h im Urin.

3.4.2. Kreatinin-Clearance

Die Kreatinin-Clearance errechnete sich entsprechend der unten angegebenen Formel aus den Kreatinin-Konzentrationen in Serum und Urin sowie aus dem Sammelurinvolumen der jeweiligen Stunde.

$$\text{Kreatinin-Clearance} = \frac{\text{Kreatinin i.U.} \times \text{Urinvol./h}}{\text{Kreatinin i.S.} \times 60} \quad \text{ml/min}$$

3.4.3. Harnstoff-Stickstoff

Die Bestimmung von Harnstoffstickstoff (H-N) im Serum erfolgte nach der enzymatischen Methode von Gutmann und Bergmeyer (76).

Normbereich: 9.3 - 23.4 mg/dl im Serum.

3.4.4. Natrium und Kalium

Natrium (Na^+) und Kalium (K^+) wurden am Flammenphotometer in Serum und Urin gemessen.

Normbereiche: (Natrium) 135 - 150 mval/l im Serum

130.5 - 283.0 mval/24 h im Urin

(Kalium) 3.8 - 5.4 mval/l im Serum

25.6 - 104.7 mval/24 h im Urin.

3.4.5. Calcium

Nach der o-Kresolphthalein-Methode, beschrieben von Sarkar (180), ermittelte man das Calcium (Ca^{++}) in Serum und Urin.

Normbereiche: 4.3 - 5.3 mval/l im Serum

5.0 - 20.0 mval/24 h im Urin.

3.4.6. Phosphat

Anorganisches Phosphat in Serum und Urin bestimmte man durch Reduktion mit Ammoniummolybdat (Fa. Gilford) nach der Methode von Goldenburg (47).

Normbereiche: 2.5 - 4.8 mg/dl im Serum

700 - 2000 mg/24 h im Urin.

3.4.7. GOT, GPT und Gamma-GT

Die Enzyme GOT und GPT wurden jeweils gemäß der optimierten Standard-Methode der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie (47) im Serum gemessen. Die Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT) ermittelte man nach der Methode von Persijn et al. (154).

Normbereiche im Serum: (GOT) 5.0 - 19.0 U/l

(GPT) 5.0 - 24.0 U/l

(γ -GT) 4.0 - 23.0 U/l.

3.4.8. Bilirubin

Die DPD-Methode nach Wahlefeld (220) wurde für die Bestimmung des Gesamtbilirubins (Bili) im Serum verwendet.

Normbereich: bis 1.1 mg/dl im Serum.

3.4.9. Eiweiß

Das Serumgesamteiweiß (TP) bestimmte man nach der standardisierten Biuretmethode (225, 95).

Normbereich: 6.5 - 8.5 g/dl im Serum.

3.4.10. Blutzucker

Den Nüchternblutzucker (BZ nü) ermittelte man durch die Hexokinase-Methode.

Normbereich: 80 - 120 mg/dl.

3.4.11. Osmolalität

Die Osmolalität (Osmo) im Serum und Urin wurde mit einem Knauer-Halbmikro-Osmometer durch Gefrierpunktserniedrigung gemessen (203).

Normbereiche: 275 - 300 mosm/kg Wasser im Serum
50 - 1200 mosm/kg Wasser im Urin.

3.5. Hämatologische Methoden

3.5.1. Kleines Blutbild und Thrombozytenzahl

Das Kleine Blutbild und die Thrombozytenzahl wurden mittels elektronischer Widerstandsmessung nach dem üblichen Coulter-Prinzip bestimmt.

Normbereiche: Leukozyten: $4.0 - 10.0 \times 10^3/\mu l$
Erythrozytenzahl: $4.5 - 6.0 \times 10^6/\mu l$
Hämoglobin: 14 - 18 g/dl
Hämatokrit: 40 - 48 %
Färbekoeffizient (Hb-E): 28 - 32 pg
Thrombozyten: $150 - 300 \times 10^3/\mu l$

3.5.2. Differentialblutbild

Das Differentialblutbild wurde unter dem Mikroskop ausgezählt und in Prozentanteilen von 100 gezählten weißen Blutkörperchen angegeben.

Normbereiche (in % relativ): Basophile 0 - 1
Eosinophile 1 - 4
Myelozyten 0
Jugendliche 0 - 1
Stabkernige 2 - 5
Segmentkernige 58 - 68
Lymphozyten 22 - 30
Monozyten 4 - 8
Plasmazellen 0

3.5.3. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Die BKS wurde nach Westergren (226) an graduieren Pipetten abgelesen.

Normbereich: 3 - 8 mm/h (bei 20 $\pm$ 5 Grad C)

3.6. Urinstatus und -sediment

Der abgenommene Mittelstrahlurin wurde im Rahmen der Voruntersuchung mittels Teststreifen (Fa. Boehringer, Mannheim) semi-quantitativ auf Eiweiß, Zucker und Urobilinogen untersucht (84). Die standardisierte Untersuchung des Sediments erfolgte unter dem Mikroskop.

Normbereich: Kein Nachweis von Eiweiß, Zucker und Urobilinogen.

3.7. Ermittlung von Nebenwirkungen

Um neben den objektiven, durch blutchemische Untersuchungen feststellbaren Nebenwirkungen auch subjektive Begleiterscheinungen erfassen zu können, wurden die Probanden regelmäßig während und nach den Einzeltests nach subjektiven Mißempfindungen befragt.

3.8. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Testergebnisse erfolgte mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für Paardifferenzen (176). Bereits vor Datengewinnung wurde das Signifikanzniveau im Protokoll vom 19.7.1983 folgendermaßen festgelegt: Als signifikant verschieden wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner/gleich 1% ($p \leq 0.01$) bezeichnet. Die angegebenen Mittelwerte wurden als arithmetisches Mittel berechnet und als $\bar{x} \pm \text{SEM}$ angegeben.

Nur die intragastrischen pH-Werte wurden als

Median ($\bar{x}$) dargestellt. Zusätzlich zum Wilcoxon-Paartest erreichten wir mittels Varianzanalyse und Kovarianz wiederholter Messungen (5) einen pH-Kurvenvergleich über jeweils einstündige Zeitintervalle. Durch diese Varianzanalyse konnte man, nach entsprechender Umformung der logarithmischen pH-Werte in Aktivität von Wasserstoffionen (141), eine statistisch gesicherte Aussage über den Testeinfluß, den Zeiteinfluß und einen gemischten Einfluß von Test und Zeit auf das pH-Verhalten unter der jeweiligen Medikation machen. So gibt, stark vereinfacht ausgedrückt, der Testeinfluß Aufschluß darüber, ob durch die Medikation ein von der Placebokontrolle verschiedenes pH-Niveau erreicht wurde. Besteht zwischen zwei Medikamenten in ihrer Wirkung auf das pH ein Zeiteinfluß, so spiegelt dies eine unterschiedliche Anstiegssteilheit der pH-Kurve wieder. Ein gemischter Einfluß von Test und Zeit bestünde dann, wenn z.B. das Medikament A einen pH-anhebenden und das Medikament B einen gegensätzlichen, pH-senkenden Effekt hätten.

Die statistischen Untersuchungen wurden in der EDV-Abteilung der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München vorgenommen.*

* Wir danken Frau H. Beranek und Herrn Dr. A. König für die sorgfältige Durchführung der statistischen Berechnungen.

4. ERGEBNISSE DER RANDOMISIERTEN STUDIE

4.1. Plasmakonzentrationen der infundierten gastrointestinalen Hormone

Die Konzentrationen von Somatostatin und Sekretin wurden jeweils bei allen Einzelversuchen im Plasma gemessen. Damit konnte man erstens Aufschluß darüber bekommen, wann die Hormone den höchsten Plasmaspiegel erreichen und auf welchem Niveau sich dieser im Mittel einstellt und zweitens darüber, ob Interferenzen zwischen dem applizierten Hormon und dem basalen Spiegel des anderen auftreten. Der letzte Basalwert wurde bei Minute 110, also 10 min vor Bolus und Dauermedikation, bestimmt; die erste Messung der pharmakologischen Hormonkonzentration erfolgte bei Minute 140 und von da ab in halbstündlichen Intervallen.

4.1.1. Somatostatin-Konzentration im Plasma

Das Verhalten der Plasmakonzentrationen von Somatostatin zeigt Abbildung 4. In der Vorlaufphase von Minute -30 bis 110 lagen die radioimmunologisch gemessenen mittleren Konzentrationen ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) von Somatostatin eng beieinander an der unteren Nachweisgrenze auf einem Niveau zwischen 5.7 ± 0.8 und 12.2 ± 1.1 pmol/l. Dabei fällt auf, daß die Meßwerte im Placebovorlauf (zwischen 10.5 ± 1.0 und 12.2 ± 1.1 pmol/l) höher liegen als v o r Somatostatin (zwischen 5.7 ± 0.8 und 10.0 ± 1.3 pmol/l) und v o r Sekretingabe (zwischen 6.6 ± 0.4 und 7.8 ± 0.8 pmol/l). In der Medikationsphase ist 20 min nach der Somatostatin-Bolusinjektion ein deutlicher Konzentrationsgipfel von im Mittel 73.6 ± 10.3 pmol/l bei Minute 140 zu erkennen; bei allen weiteren Meßpunkten zwischen 170 und 290 min zeichnet sich ein stabiles Plateau mit Konzentrationen zwischen 61.5 ± 6.4 und 62.5 ± 8.4 pmol/l ab. Dagegen ergab sich nach Applikation von Placebo bzw.

Sekretin keinerlei Änderung der Somatostatinkonzentration im Plasma gegenüber der Vorphase. Unter Placebo blieben die Meßwerte zwischen 11.0 ± 0.9 und 13.4 ± 1.9 pmol/l, nach Sekretin zwischen 6.8 ± 0.5 und 7.7 ± 0.6 pmol/l. In der statistischen Auswertung unterschied sich nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen der Hormonspiegel unter Perfusion von Somatostatin signifikant ($p \leq 0.01$) gegenüber dem bei Placebogabe während der ganzen Medikationsphase. Allerdings lagen auch die basalen Spiegel unter Sekretin signifikant niedriger ($p \leq 0.01$) als unter Placebo: Dies gilt aber gleichermaßen für Vorlauf wie Medikationsphase und kann somit nicht mit einer Sekretinwirkung erklärt werden.

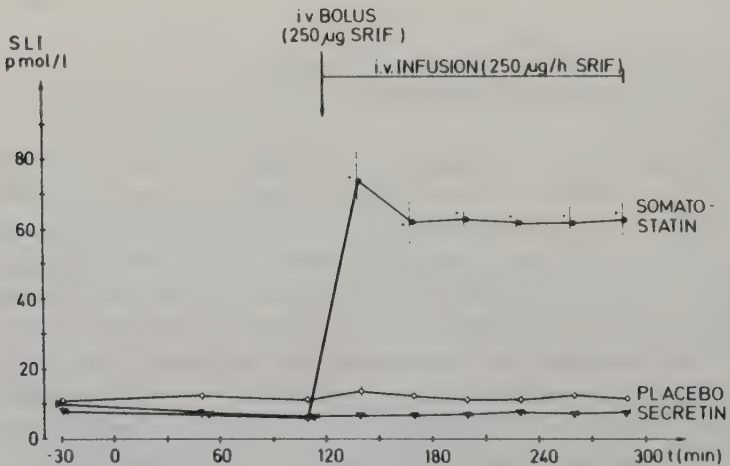


Abb. 4: Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Somatostatin-Plasmakonzentrationen (SLI in pmol/l) von 12 gesunden Probanden vor und nach Bolus und Dauerinfusion von Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin. * $p \leq 0.01$

4.1.2. Sekretin-Konzentration im Plasma

Die Plasmakonzentrationen von Sekretin unter den drei Medikationen sind in Abbildung 5 dargestellt. V o r Placebogabe lagen die basalen Sekretinspiegel im Mittel zwischen 1.9 ± 0.2 und 2.3 ± 0.4 pmol/l, v o r Somatostatin zwischen 1.1 ± 0.2 und 2.8 ± 0.7 pmol/l und v o r Sekretininfusion zwischen 0.4 ± 0.2 und 1.9 ± 1.2 pmol/l und damit an der unteren Nachweisgrenze des verwendeten Radioimmunoassays. Während der Medikationsphase änderte sich unter Placebo zwischen 1.7 ± 0.2 und 1.9 ± 0.3 pmol/l) der Sekretinausgangsspiegel ebensowenig wie nach Somatostatinperfusion (zwischen 1.1 ± 0.2 und 1.8 ± 0.3 pmol/l).

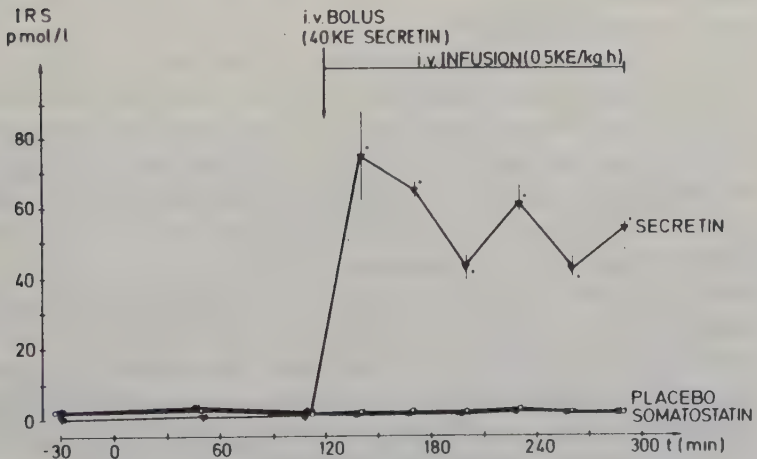


Abb. 5: Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Sekretin-Plasmakonzentrationen (IRS in pmol/l) von 12 gesunden Probanden vor und nach Bolus und Dauerperfusion von Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin. * $p \leq 0.01$

Nach dem Sekretinbolus jedoch schnellte die Hormonkonzentration im Plasma auf 74.8 ± 13.1 pmol/l zum Zeitpunkt 140 min, sinkt 30 min später im Mittel auf 64.7 ± 10.8 pmol/l ab und verbleibt dann in einem Plateaubereich zwischen 42.0 ± 5.2 und 60.5 ± 6.1 pmol/l.

4.2. Wirkungen auf das intragastische pH

4.2.1. Medianwertdarstellung der pH-Verläufe

Wie in 3.2. näher ausgeführt, wurde das intragastrische pH mit einer Glaselektrode und einem an das pH-Meter angeschlossenen Schreiber kontinuierlich aufgezeichnet und aus dieser pH-Kurve im Abstand von fünf Minuten der jeweilige Wert abgelesen und für die statistische Auswertung herangezogen. Vom insgesamt sechsstündigen Versuchsablauf entfielen bis zum Zeitpunkt 120 min drei Stunden für die Vorphase, die eine ausreichende Adaptation an das System gewährleisten sollte. Die ersten beiden Stunden der Vorphase waren nach einem Beginn mit sauren pH-Werten um 1.5 bis 2.0 allgemein durch mehr oder minder große Schwankungen der intragastralen Azidität infolge des Verdünnungseffektes des getrunkenen Tees gekennzeichnet. Die pH-Werte kehrten dann allmählich nach ca. 1 1/2 Stunden, d.h. nach der anzunehmenden kompletten Entleerung des Tees aus dem Magen, wieder zum sauren Ausgangsniveau zurück. Der pH-Verlauf während der Trinkphase ist für die Auswertung nicht relevant und wurde nicht in die Abbildung 6 aufgenommen.

In der dritten Stunde der Vorphase (Minute 65 bis 120) wurden die basalen pH-Werte für den intraindividuellen Vergleich in der statistischen Auswertung vor Medikation und als Maß für die Reproduzierbarkeit und die Validität der Methode verwendet. Wie sich aus Abbildung 6 ersehen läßt, liegen die Mediane der pH-Werte in allen drei Verläufen (v o r Placebo-, Somatostatin- bzw. Sekretin-

gabe) ganz dicht beieinander in einem sauren Milieu zwischen pH 1.3 und 1.8 und widerspiegeln so den ganz gleichsinnigen Verlauf der pH-Kurven in den Einzelversuchen. Diesen Eindruck bestätigte auch die Gegenüberstellung im Wilcoxon-Paartest, die für diese Phase keine signifikanten Unterschiede ergab.

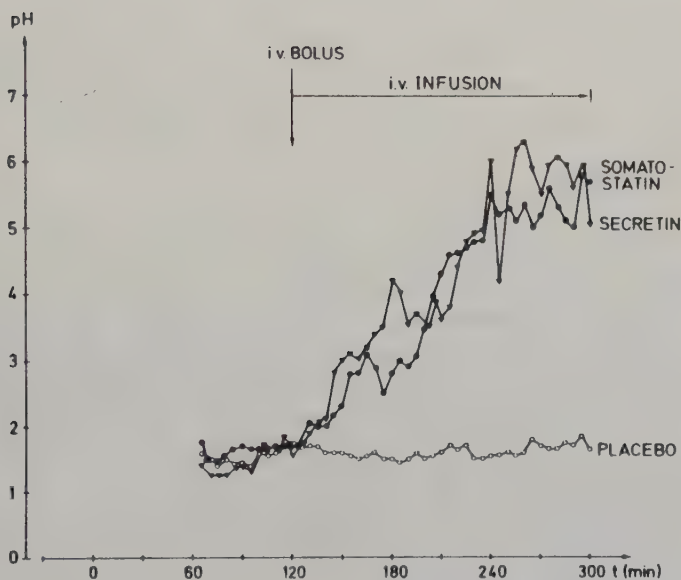


Abb. 6: Verlauf der intragastrischen pH-Werte vor und nach Medikation von Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin an 12 gesunden Probanden. Darstellung der im fünfminütigen Abstand gemessenen pH-Werte als Mediane ($\bar{x}$).

$p \leq 0.01$: Somato./Placebo von Minute 155 bis 300
 Sekretin/Placebo von Minute 145 bis 300

Unter Placebo erfolgte vom Zeitpunkt 120 min keine Änderung der intra gastralen Azidität: Die Mediane der pH-Werte schwankten während der gesamten Medikationsphase nur in engen Grenzen zwischen 1.5 und 1.7 in der ersten Stunde nach Medikation, zwischen 1.5 und 1.7 in der zweiten und zwischen 1.5 und 1.9 in der dritten Stunde (vgl. Abb. 6).

Nach Somatostatin-Bolus und -Infusion (von Minute 120 an) steigt der pH-Wert im Median zunächst, ausgehend von einem pH von 1.7 allmählich auf ein Niveau um pH 2.0 in der ersten halben Stunde an. Mitte der zweiten Medikationsstunde (um Minute 200) wird mit Somatostatin sprunghaft das pH-Niveau um 4.0 und zum Ende der zweiten Stunde (Minute 240) über 5.0 erreicht. In der dritten Stunde pendeln die Mediane zwischen pH 5.0 und 5.6 und streben gegen Ende der Medikation ihrem Gipfel um pH 5.8 zu. Insgesamt erscheint in der Kurve der Mediane der pH-Anstieg unter Somatostatin angedeutet treppenförmig.

Unter Sekretin-Gabe steigt das mediane pH sofort auf Werte um pH 2.0, erreicht schon nach einer halben Stunde etwa pH 3.0 und am Ende der ersten Stunde pH-Werte um 4.0. Bei leicht fallender Tendenz verbleiben die Meßwerte im Median zwischen 3.5 und 4.0 und steigen zum Ende der zweiten Stunde auf pH-Werte um 5.0 an. Zu Beginn der dritten Stunde wird kurz ein pH von 6.0 und nach passagerem Abfall ein neuer "pH-peak" von 6.3 erreicht, bevor sich das pH bei 6.0 einpendelt. Am Ende der Medikationsphase bei Minute 300 fällt das pH noch einmal auf 5.0 ab. Im Gesamtverlauf gesehen zeigt die pH-Kurve unter Sekretin einen undulierenden Anstieg (vgl. Abb. 6).

In der statistischen Auswertung ergab sich für Somatostatin nach dem Wilcoxon-Paartest ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0.01$) gegenüber Placebo vom Zeitpunkt 155 min an während der gesamten Medikationsphase. Sekretin hob das pH von Minute 145 bis 300 signifikant an.

Bei der noch zusätzlich durchgeführten Varianzanalyse wurde das pH-Verhalten unter der jeweiligen Medikation im zeitlichen Verlauf beurteilt (vgl. 3.8.). Dabei wurden die insgesamt 48 pH-Werte einer Meßsequenz (von Minute 65 bis Minute 300) in vier Einzelphasen eingeteilt: Eine Stunde Vorphase ohne Medikation bis Minute 120 und drei Stundenphasen unter Medikation (120-180 min, 180-240 min und 240-300 min). Erwartungsgemäß zeigte sich in der Vorphase ohne Medikation kein Einfluß von Test oder Zeit. Schon in der ersten Medikationsstunde aber ist ein Testeinfluß sowohl von Somatostatin als auch von Sekretin gegenüber Placebo nachweisbar ($p \leq 0.01$). Der Zeiteinfluß ist unter Sekretingabe signifikant, unter Somatostatin erreicht er gerade nicht dieses Niveau ($p \leq 0.02$) versus Placebo. Der gemischte Einfluß von Test und Zeit ist signifikant unter Somatostatin und unter Sekretin gegenüber Placebo.

Somatostatin und Sekretin unterscheiden sich im direkten Vergleich nur durch einen Zeiteinfluß in dieser ersten Stunde, d.h.: Sekretin hat einen steileren Anstieg der pH-Kurve. Ein Test- bzw. ein gemischter Einfluß von Test und Zeit bestehen nicht. Im weiteren Verlauf der Medikation unterscheiden sich Somatostatin und Sekretin nicht mehr voneinander. Gegenüber Placebo bleibt sowohl unter Somatostatin als auch unter Sekretin der Testeinfluß signifikant, ein Zeiteinfluß und ein gemischter Einfluß von Test und Zeit lassen sich jedoch nicht mehr ablesen, was bedeutet, daß -statistisch gesehen- die pH-Kurvenverläufe unter Somatostatin und Sekretin gegenüber Placebo ein erhöhtes, "plateauartiges" pH-Niveau erreicht haben.

4.2.2. Interindividueller Vergleich der Somatostatin- und Sekretinwirkung

Die beiden Hormone Somatostatin und Sekretin hemmten in allen Einzelversuchen die intragastrische Säureproduktion und waren in ihrer Wirkung auf das pH deutlich gegenüber Placebo verschieden. Es ergaben sich aber erwartungsgemäß innerhalb des Probandenkollektivs merkbliche Unterschiede. Im folgenden sollen die individuellen pH-Verläufe nach Somatostatin- bzw. Sekretingabe hinsichtlich des Grades der Hemmung in Gruppen unterteilt werden.

Unter Somatostatin ließen sich von den 12 Probanden vier nur schwach während der dreistündigen Medikation hemmen und zeigten trotz kontinuierlich steigender Tendenz dauerhaft pH-Werte kleiner als 3.5. Ein Proband reagierte mit einer pH-Anhebung in den Bereich zwischen 3.5 und 5.0 (mittelgradige Hemmung). Zwei Kurvenverläufe erbrachten eine gute Hemmung und lagen in der dritten Stunde dauerhaft über dem Niveau von pH 5.0. Eine sehr gute Hemmung mit kontinuierlich hohen Werten zwischen pH 6.0 und 7.0 konnten wir bei fünf Probanden feststellen, bei zweien davon setzte die Hemmwirkung unmittelbar nach dem Bolus ein und führte innerhalb von 15 Minuten zu einem neutralen intragastrischen pH. Bei 10 von 12 Kurven erfolgte die intragastrische pH-Erhöhung ausgesprochen kontinuierlich; ein einmal erreichtes Niveau blieb erhalten bzw. wurde noch weiter angehoben.

Sekretin führte in zwei Fällen zu einer nur schwachen pH-Anhebung (pH = 3.5); zweimal ergab sich eine mittelgradige Hemmung (pH 3.5 - 5.0). Bei drei Probanden erbrachte Sekretin eine gute Säuresupprimierung mit pH-Werten deutlich über 5.0 in der dritten Stunde nach Bolus. Eine sehr gute Hemmung fanden wir in fünf Fällen mit dauerhafter Neutralisierung des intragastrischen pH; in zwei Fällen setzte die völlig neutralisierende Wirkung innerhalb von 15 min ein.

4.2.3. Histogrammische Darstellung der pH-Verläufe

Bei der histogrammischen Gegenüberstellung von Placebo, Somatostatin und Sekretin wurden stundenweise alle einzelnen pH-Meßwerte der 12 Probanden dem jeweiligen pH-Bereich zugeordnet und nach der Häufigkeit ihres Auftretens in einer Prozentskala aufgetragen (siehe Abb. 7). Wie bei der Medianwertdarstellung des intra gastrischen pH-Verhaltens wurden auch hier die letzte Stunde der Vorphase und die drei Stunden während der Medikation für die statistische Auswertung herangezogen. Die Trennlinie in der Bewertung zwischen schwacher bzw. fehlender Hemmung und einer stärkeren Anhebung des pH wurde wie unter 4.2.2. bei pH 3.5 gewählt.

In der Vorphase kam es bei allen drei Gruppen nicht zu größeren pH-Verschiebungen; beinahe alle Werte lagen im stark sauren Bereich. V o r Placebo fanden sich 96.5 % der Meßwerte, v o r Somatostatin 91.7 % und v o r Sekretin 93.1 % im pH-Bereich kleiner/gleich pH 3.5. In der ersten Stunde nach Bolus lagen unter Placebo weiterhin 92.1 % im stark sauren Bereich, während nach Somatostatinegabe nur noch 67.4 % übrig blieben und schon 32.6 % deutlich gehemmt waren und nach Sekretinegabe lediglich 63.3 % weiterhin sauer, 36.7 % bereits gut supprimiert waren. In der zweiten Stunde verblieben bei Placebo 97.2 % unter pH 3.5, bei Somatostatin 42.3 %, bei Sekretin 37.4 %; eine mittelgradig bis starke Säuresuppression wurde also durch Somatostatin in 57.7 % und durch Sekretin bereits in 62.6 % der Meßwerte erzielt. In der dritten Stunde schließlich blieben bei Placebo 95.2 %, nach Somatostatin 31.9 % und unter Sekretin 24.2 % weiterhin sauer, während die mittelgradig bis starke pH-Anhebung unter Somatostatin 68.1 % und bei Sekretin 75.8 % aller Meßwerte betrug. Über pH 5.0 lagen unter Somatostatin 53.5 %, unter Sekretin dagegen bereits 61.9 % aller pH-Werte in der dritten Stunde der Medikation, was die leichten Vorteile des Sekretins bei der pH-Anhebung ausdrückt.

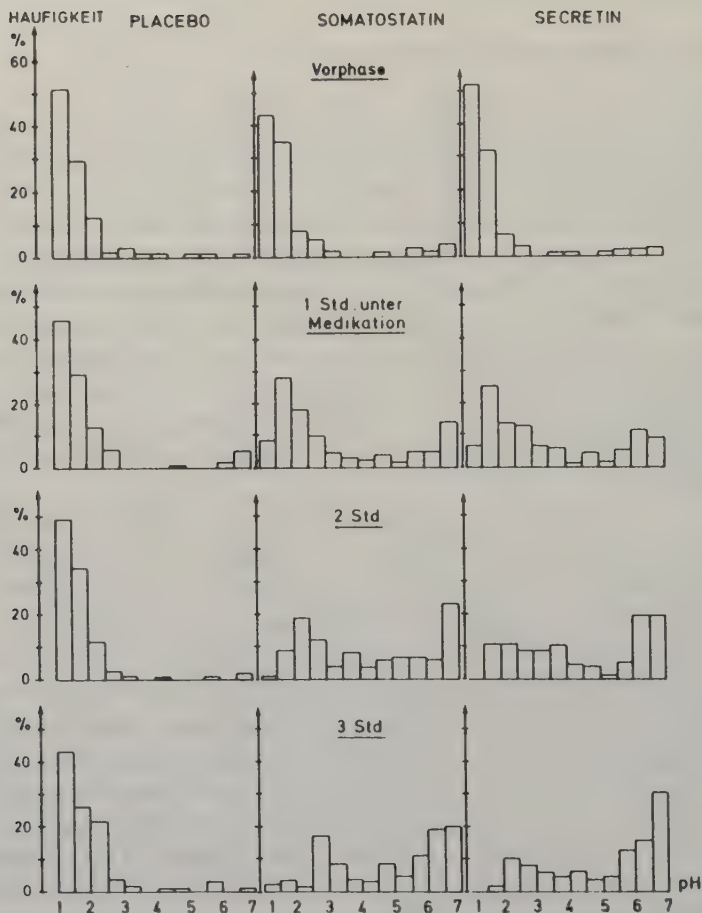


Abb. 7: Histogrammische Darstellung des intragastrischen pH-Verhaltens bei 12 gesunden Probanden. Einteilung jeweils in Stunden vor und nach standardisierter Medikation mit Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin. Die einzelnen, im fünfminütigen Abstand abgelesenen pH-Werte sind halben pH-Schritt-Bereichen zugeordnet und in Prozent der Häufigkeit ihres Auftretens aufgetragen. 144 Einzel-pH-Werte pro Stunde entsprechen 100%.

4.2.4. Intraindividueller Vergleich der einzelnen pH-Kurven

Bei der Gegenüberstellung der drei pH-Kurven eines jeden Probanden stellt sich in vier Fällen mit Somatostatin und Sekretin eine gleich starke Hemmung der intragastrischen Azidität heraus, wobei diese Probanden innerhalb des Kollektivs am ausgeprägtesten hemmbar waren und unter beiden Hormonen völlig neutralisiert wurden. Viermal konnte durch Somatostatin eine stärkere Säuresuppression beobachtet werden; bei drei Probanden wirkte Sekretin besser. Eine Versuchsperson wurde weder mit Somatostatin noch mit Sekretin ausreichend innerhalb von drei Stunden supprimiert und erreichte jedesmal nur pH-Werte um 3,0; allerdings zeigten die Kurven einen ansteigenden Verlauf, so daß eine ausreichende pH-Anhebung nach längerer Applikation möglich erscheint. Bei den Kurven unter Sekretin fällt auf, daß in 7 von 12 pH-Verläufen gehäuft "Zacken" oder "peaks" mit ruckartigen pH-Anstiegen mit einer Dauer von fünf bis zwanzig Minuten auftraten und dann wieder auf das Ausgangsniveau zurückfielen. Dies findet sich besonders ausgeprägt bei Probanden, die unter Sekretin nur schwach oder mittelgradig gehemmt wurden. Demgegenüber vollziehen sich nach Somatostatinegabe die pH-Änderungen wesentlich kontinuierlicher. In zwei Fällen wurde ein wie mit dem Lineal gezogener Kurvenverlauf aufgezeichnet, der während der gesamten Medikationsphase die gleiche Steigung beibehielt.

4.3. Verhalten des Serumgastrins

Das Gastrin im Serum wurde bei unserer Versuchsanordnung ohne vorherige Stimulation radioimmunologisch in unserem Labor gemessen. Wie sich aus der Abbildung 8 entnehmen läßt, konnten vollständige Meßsequenzen nur von 11 Probanden bestimmt werden. Bei einem Probanden lagen die Konzentrationen zu den einzelnen Meßpunkten während der Studie unterhalb des Meßbereichs, obwohl sein Nüchtern gastrinwert bei der Voruntersuchung sowie bei der Nachuntersuchung einige Wochen nach Abschluß der Versuchsreihe völlig im Bereich der Norm lag. Dieser Proband wurde bei der statistischen Auswertung des Serumgastrins nicht berücksichtigt. Nach mittleren Nüchternwerten ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) zwischen 14.1 ± 1.2 und 15.1 ± 1.7 pg/ml kam es bei allen drei Vorläufen ohne Medikation zu einem Gastrinanstieg zwischen 15.3 ± 1.1 und 18.1 ± 2.5 pg/ml nach der Wasserbelastung und einem gleichsinnigen Abfall der Konzentrationen auf Werte zwischen 13.2 ± 1.6 und 13.5 ± 1.8 pg/ml.

Während der Medikation mit Placebo verharrt die Serumgastrinkonzentration auf Basalwerten zwischen 11.8 ± 1.5 und 12.8 ± 1.6 pg/ml. Die Konzentrationen liegen nach Somatostatinzugabe in der ersten Stunde etwas über den Placebowerten (13.4 ± 3.4 und 13.5 ± 2.5 pg/ml) und danach jeweils etwas niedriger zwischen 10.4 ± 1.2 und 11.8 ± 2.0 pg/ml. Bei Sekretinapplikation schwanken die mittleren Gastrinkonzentrationen ebenfalls über und unter dem Basalwert bei Placebo und zwar in einem Bereich zwischen 10.4 ± 1.4 und 14.6 ± 1.5 pg/ml. In der statistischen Auswertung mit dem gepaarten Wilcoxontest ergaben sich weder für Somatostatin noch für Sekretin signifikante Unterschiede bei Gegenüberstellung mit Placebo.

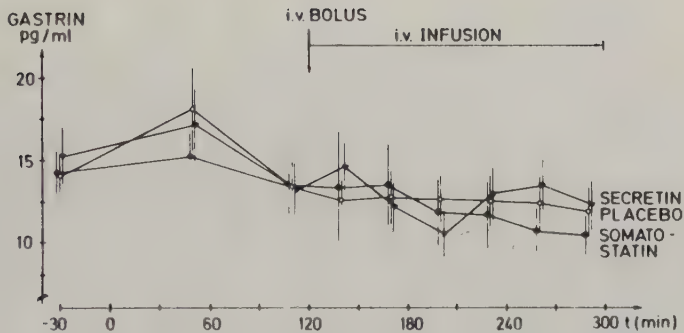


Abb. 8: Mittelwertsdarstellung ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) des Serumgastrins (pg/ml) bei 11 gesunden Probanden vor und nach Applikation der Prüfsubstanzen Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin.

Der detaillierte Verlauf des Serumgastrins bei jedem einzelnen Versuch läßt sich aus der nachfolgenden Tabelle 3 entnehmen. Die Gastrinkonzentrationen wurden weder durch Somatostatin noch durch Sekretin gehemmt und korrelierten nicht mit der zuverlässigen Säurehemmung, die unter beiden Hormonen aufgetreten war (vgl. 4.2.).

Tab. 3: Einzelverlaufsdarstellung der Konzentrationen von Serumgastrin (pg/ml) an 11 gesunden Probanden vor und nach Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin. Medikationsbeginn bei Minute 120.

Prob.	-30'	50'	110'	140'	170'	200'	230'	260'	290'	
1	20	23	19	15	20	19	19	18	18	
2	19	35	19	14	13	16	12	7	10	
3	13	17	12	12	13	12	12	12	12	P
4	8	8	6	8	7	6	7	6	7	L
5	18	18	15	14	18	16	16	17	17	A
6	9	13	11	8	6	9	7	8	4	C
7	16	12	12	12	14	13	12	12	10	E
8	12	22	18	17	13	13	12	14	14	B
9	15	22	18	18	18	17	19	20	17	O
10	10	11	4	6	4	3	3	5	6	
11	15	-	13	15	15	15	18	17	15	
1	13	22	9	11	22	17	12	16	16	S
2	19	18	25	46	32	26	25	16	9	O
3	13	14	12	12	12	9	7	5	9	M
4	11	10	7	6	6	7	5	6	5	A
5	20	17	13	12	13	12	14	12	13	T
6	9	12	-	5	8	4	5	5	7	O
7	11	14	13	14	10	17	14	10	7	S
8	22	20	18	14	13	11	12	12	10	T
9	17	17	18	14	19	15	18	17	15	A
10	10	12	7	5	2	2	2	5	-	T
11	11	12	13	8	11	10	14	14	13	I
										N
1	26	21	22	23	17	16	24	24	21	
2	20	31	11	18	11	14	15	17	19	
3	12	20	13	13	9	6	10	12	10	S
4	9	9	5	8	5	5	9	7	7	E
5	18	21	19	18	17	12	12	15	14	K
6	8	7	7	8	10	10	7	10	7	R
7	16	10	12	10	17	11	13	10	10	E
8	14	24	17	16	15	16	15	14	16	T
9	20	19	17	20	17	-	17	16	17	I
10	9	12	8	14	4	4	7	6	5	N
11	15	14	14	13	11	10	-	17	9	

4.4. Diureseverhalten

Mit der Flüssigkeitszufuhr von 1.5 l Tee vom Zeitpunkt - 30 min bis + 30 min und intravenös applizierten 150 ml/h physiologischer Kochsalzlösung erreichten die Probanden vor Gabe der jeweiligen Prüfsubstanz bezüglich ihres Wasserhaushaltes einen "steady state" mit leicht diuretischem Verhalten der Nieren. Von diesem Niveau aus ließen sich dann sowohl eine Steigerung als auch eine etwaige Abschwächung der Diurese unter fortgesetzter Infusion von 150 ml/h physiologischer Kochsalzlösung gleich gut beobachten. Wie aus Abbildung 9 zu ersehen ist, bewegen sich in der Vorlaufphase die Urinvolumina im Mittel gleichsinnig nach oben: Ausgehend von einer Nüchternportion (Minute 0), die v o r Placebo 121 ± 33 ml ($\bar{x} \pm \text{SEM}$), v o r Somatostatin 111 ± 12 ml und v o r Sekretin 118 ± 35 ml beträgt, steigen die ausgeschiedenen Urinmengen pro Stunden v o r Placebogabe auf 410 ± 66 ml (Minute 0 - 60) und 636 ± 39 ml (Minute 60 - 120), v o r Somatostatinperfusion auf 395 ± 56 ml und 619 ± 67 ml und 662 ± 33 ml an. Die angestrebte Diurese erreichte also in der zweiten Stundenportion der Vorphase ihren Höhepunkt mit über 600 ml, was einem Urinfluß von über 10 ml pro Minute entspricht. Da mit Beginn der Medikationsphase zum Zeitpunkt 120 min im Mittel erst 1167 ± 102 ml, 1125 ± 99 ml bzw. 1213 ± 93 ml Urin in den drei einzelnen Vorlaufphasen ausgeschieden worden waren, konnte man bei der bis dahin zugeführten Flüssigkeitsmenge von 1.5 l Tee und etwas mehr als 300 ml physiologischer Kochsalzlösung weiterhin eine leichte Diurese erwarten, die über der kontinuierlich infundierten Menge von 150 ml/h liegen sollte.

Unter Placebo kommt es in der ersten Stunde nach Bolus (Minute 120 - 180) zu einer Ausscheidung von 253 ± 38 ml. Danach sinkt das gesammelte Urinvolumen auf 131 ± 15 ml in der zweiten Stunde (Minute 180 - 240) und 91 ± 15 ml in der dritten Stunde (Minute 240 - 300) ab.

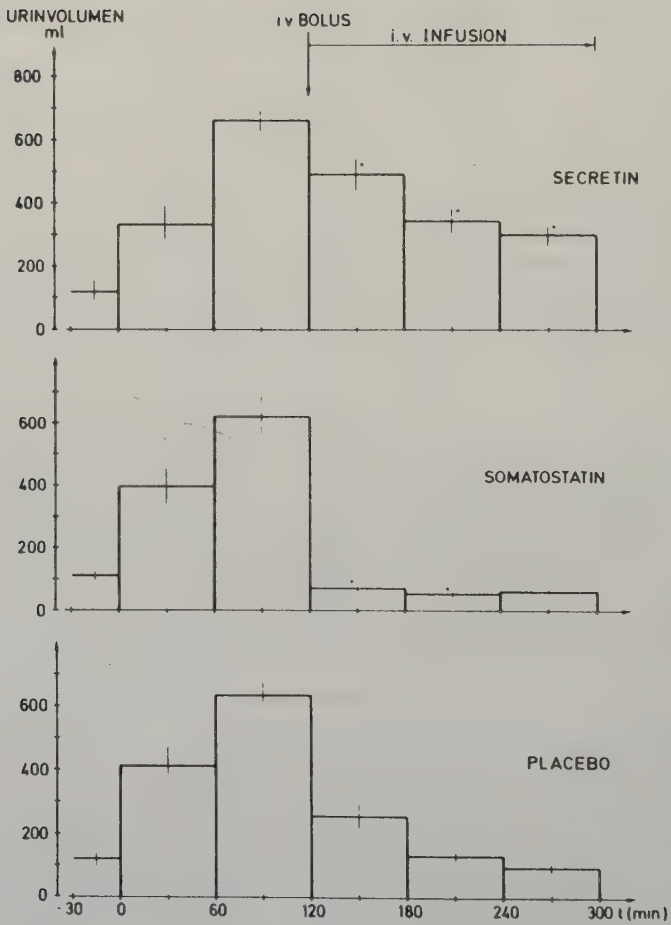


Abb. 9: Mittelwertsverhalten ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Urinvolumina unter Wasserbelastung (Minute -30 bis +30) und der Medikation mit Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin (Minute 120 bis 300). * $p \leq 0.01$

Im Unterschied zu Placebo setzt sich nach Somatostatingabe die leichte Diurese nicht fort: Das Urinvolumen fällt schon in der ersten Stunde nach Bolus auf 71 ± 22 ml und vermindert sich weiter in der zweiten auf 53 ± 10 ml und 61 ± 5 ml in der dritten Stunde. Nach Bolus und Dauerinfusion von Sekretin jedoch nimmt verglichen mit Placebo die Diurese zu und erreicht mit 488 ± 56 ml in der ersten, 340 ± 41 ml in der zweiten und 296 ± 34 ml in der dritten Stunde ein mehrfach höheres Ausscheidungsvolumen.

Errechnet man die dreistündige Ausscheidungsfraktion unter Medikation, so ergibt sich unter Placebo 475 ± 55 ml, unter Somatostatin 185 ± 28 ml und 1123 ± 102 ml nach Sekretingabe. Somatostatin hemmt also die Diurese um 61 % verglichen mit Placebo, Sekretin steigert die Diurese um 137 %.

Tab. 4: Mittlere Dreistunden - Ausscheidungsfraktionen ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) von Minute 120 bis 300 bei 12 gesunden Probanden unter Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin. Daneben Angabe der hemmenden bzw. steigenden Wirkung des jeweiligen Hormons auf die Urinausscheidung in Prozent (Placebo als Vergleich).

Prüfsubstanz	Dreistunden- Ausscheidung	Wirkung
Placebo	475 ± 55 ml	-
Somatostatin	185 ± 28 ml	Diuresehemmung um 61 %
Sekretin	1123 ± 102 ml	Diuresesteigerung um 137 %

Wie sich in der nachfolgenden Tabelle 5 aus der Sequenz der Sammelvolumina aller Einzelversuche ersehen läßt, traten die genannten gegensätzlichen Effekte unter Somatostatin und Sekretin ausgesprochen gleichsinnig bei allen 12 Probanden auf.

Tab. 5: Urinvolumina (ml) aller Einzelversuche geordnet nach der jeweiligen Medikation (Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin). Dreistündige Medikationsphase von Minute 120 bis 300.

Proband	nüchtern	0'- 60'	60'-120'	120'-180'	180'-240'	240'-300'	
1	80	380	900	230	130	160	
2	40	70	640	140	90	50	
3	80	630	570	100	70	60	
4	140	490	610	510	180	70	P
5	0	560	570	260	170	80	L
6	120	170	530	180	110	180	A
7	80	180	630	220	190	110	C
8	90	280	620	320	60	40	E
9	220	640	770	500	200	150	B
10	90	600	820	140	100	90	O
11	440	740	560	270	190	90	
12	70	180	410	170	80	10	
1	80	150	990	50	70	80	S
2	70	210	590	50	0	60	O
3	70	580	460	0	0	60	M
4	160	560	730	80	35	40	A
5	120	180	210	260	70	90	T
6	100	250	360	0	70	45	O
7	100	370	610	70	60	60	S
8	170	730	810	130	40	30	T
9	190	580	550	0	120	60	A
10	80	530	890	70	50	70	T
11	90	370	440	5	40	60	I
12	100	230	790	140	80	80	N
1	50	390	470	310	190	180	
2	80	140	620	190	230	510	
3	80	420	670	290	270	280	S
4	260	750	670	720	470	440	E
5	0	170	570	250	230	240	K
6	120	570	690	580	620	370	R
7	80	280	770	690	560	460	E
8	80	530	850	560	290	230	T
9	70	310	520	570	410	190	I
10	60	430	690	390	280	220	N
11	450	580	600	760	280	220	
12	90	620	820	540	250	210	

Im statistischen Vergleich mit dem Wilcoxon-Paartest waren die Sammelurinvolumina pro Stunde unter Somatostatin gegenüber Placebo während der ersten zwei Stunden der Medikationsphase (Minute 120 - 240) signifikant ($p \leq 0.01$) und in der dritten Stunde statistisch auffällig ($p \leq 0.05$) erniedrigt. In der Vorlaufphase gab es keine Unterschiede. Sekretin steigerte die Diurese über die gesamte Medikationsphase (Minute 120 - 300) signifikant ($p \leq 0.01$); auch hier traten in der Vorlaufphase keine Unterschiede auf.

4.5. Osmolalität in Serum und Urin

Die Serumosmolalität bleibt während des gesamten Versuchsablaufes in engen Grenzen stabil. In der Vorlaufphase ergeben sich an den Meßpunkten - 30, 50 und 110 min v o r Placebo im Mittel 278 ± 3 , 271 ± 2 und 277 ± 2 mosm/kg Wasser. Unter Medikation bleibt die Osmolalität nach Placebo zu den Meßpunkten 170, 230 und 290 min mit 277 ± 4 , 275 ± 3 bzw. 276 ± 3 mosm/kg Wasser konstant. Das gleiche gilt für die Zeit nach Somatostatinbolus und -perfusion: 279 ± 4 , 278 ± 6 und 279 ± 4 mosm/kg Wasser. Lediglich unter Sekretin zeigt sich allenfalls eine Tendenz eines leichten Osmolalitätsanstiegs im Serum; 276 ± 1 , 277 ± 2 und 279 ± 2 mosm/kg Wasser liegen nur geringfügig über dem mittleren Ausgangswert von 274 ± 3 mosm/kg Wasser bei Minute 110.

Die statistische Auswertung mit dem Wilcoxon-Paartest erbrachte im Vergleich mit Placebo weder unter Somatostatin noch unter Sekretin einen signifikanten Unterschied.

Die Urinosmolalität dagegen verhält sich in den Grenzen 50 bis 1200 mosm/kg Wasser während der Wasserbelastung in der Vorphase in etwa reziprok zur ausgeschiedenen Urinmenge: Hohe Ausscheidungsvolumina sind mit niedriger Osmolalität des Harns verknüpft. Nach dem hohen Ausgangswert der Nüchternportion (Minute 0) sinkt in den zwei Stunden vor Medikation die Osmolalität der Sammelurinproben gleichsinnig ab: V o r Placebogabe von 850 ± 49 auf 247 ± 46 und 82 ± 5 mosm/kg Wasser ($\bar{x} \pm \text{SEM}$), v o r Somatostatin von 814 ± 36 auf 181 ± 24 und 87 ± 5 mosm/kg Wasser und v o r Sekretin von 764 ± 69 auf 211 ± 39 und 76 ± 3 mosm/kg Wasser. In der Mediaktionsphase zeigt sich dann wieder generell ein allmählicher Anstieg der Osmolalität im Urin als Ausdruck für das Nachlassen der diuresestimulierenden Wirkung des zugeführten Tees. Unter Placebo steigt die Urinosmolalität in der ersten Stunde nach Bolus im Mittel auf 221 ± 30 mosm/kg Wasser und von 404 ± 39 mosm/kg Wasser in der zweiten auf 574 ± 51 mosm/kg Wasser in der dritten Stunde an. Unter Somatostatinperfusion strebt die Osmolalität von 410 ± 47 mosm/kg Wasser in der ersten Stunde, auf 629 ± 55 in der zweiten und 710 ± 47 in der dritten Stunde zu. Nach Sekretingabe nimmt die Urinosmolalität von 202 ± 16 auf 324 ± 21 und 452 ± 49 mosm/kg Wasser zu. Der Verlauf der Urinosmolalität ist in Abbildung 10 dargestellt. Nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen hob Somatostatin im Vergleich zu Placebo die Urinosmolalität in den ersten zwei Stunden nach Bolus (Minute 120 - 240) statistisch signifikant ($p \leq 0.01$) an. Die rein numerisch betrachtete leichte Absenkung der Urinosmolalität unter Sekretin war statistisch nicht signifikant.

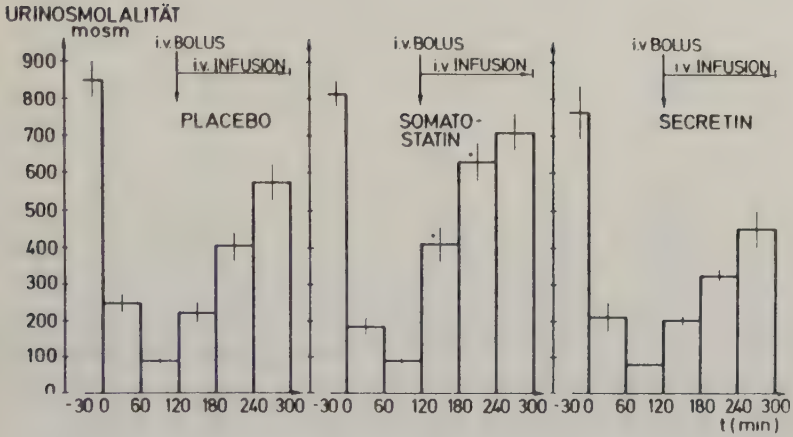


Abb. 10: Verlauf der Urinosmolalität ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) an 12 gesunden Probanden unter Wasserbelastung und der jeweiligen Medikation (Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin).
* $p \leq 0.01$

In der Tabelle 6 läßt sich anhand der Einzeldaten aus allen Versuchen der individuelle Verlauf während der Prüfung detailliert ablesen.

Tab.6: Einzelverlaufsdarstellung der Osmolalität im Urin (mosm/kg Wasser) an 12 gesunden Probanden unter Wasserbelastung (Minute -30 bis +30) und ohne Medikation sowie nach Applikation von Placebo, Somatostatin bzw Sekretin ab Minute 120. In Sammelperioden, die mit * gekennzeichnet sind, war die Ausscheidung gleich Null.

Prob.	nüchtern	0'-60'	60'-120'	120'-180'	180'-240'	240'-300'	
1	1050	170	60	263	378	313	
2	820	545	78	208	441	690	
3	822	93	79	281	441	649	P
4	960	78	52	52	109	310	L
5	-	310	96	189	331	754	A
6	860	321	95	193	443	295	C
7	970	485	105	310	385	580	E
8	900	225	77	115	560	712	B
9	620	113	75	125	338	485	O
10	865	141	74	448	645	712	
11	500	115	93	190	296	690	
12	980	365	98	273	480	700	
1	860	270	93	570	540	575	S
2	933	255	91	551	*	759	O
3	740	82	100	*	*	683	M
4	762	153	98	450	900	940	A
5	660	103	81	167	364	380	T
6	865	315	129	*	695	840	O
7	740	205	58	500	620	672	S
8	630	128	85	220	820	850	T
9	800	115	78	*	468	840	A
10	960	150	75	460	823	820	T
11	763	105	72	440	535	519	I
12	1060	290	79	330	528	640	N
1	1000	152	60	245	420	525	
2	820	294	80	255	273	325	
3	800	155	75	273	370	400	S
4	235	107	85	161	281	318	E
5	-	585	65	187	273	267	K
6	840	290	87	207	277	400	R
7	880	215	65	213	336	344	E
8	700	182	81	182	380	440	T
9	880	181	72	120	200	540	I
10	920	125	65	245	270	432	N
11	432	107	83	88	263	395	
12	900	137	90	244	446	940	

4.6. Hämoglobin, Hämatokrit und Gesamteiweiß

Die Messung der Parameter Hämoglobin, Hämatokrit und Gesamteiweiß diente im Serum als Indikator für einen Wasserverlust bzw. eine Wasserretention. Auf einen Nenner gebracht kam es unter Sekretin zu einem deutlichen Anstieg dieser Serumparameter als Zeichen einer beginnenden Dehydratation, während unter Somatostatin bzw. Placebo keine größeren Veränderungen auftraten.

Beim Hämoglobin kam es im Verlauf der Vorphase ausgehend von Werten zwischen 14.2 ± 0.3 g % ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) und 14.3 ± 0.5 g % infolge der Wasserbelastung und der damit verbundenen passageren Blutverdünnung zum Absinken der Konzentration auf Werte zwischen 13.7 ± 0.3 g % und 13.9 ± 0.4 g %. Danach blieben die Meßwerte bei Placebogabe in etwa stabil (zwischen 13.4 ± 0.4 g % und 13.7 ± 0.4 g %), ebenso unter Somatostatin (zwischen 13.5 ± 0.2 g % und 13.9 ± 0.3 g %). Nach Sekretingabe stieg das Hämoglobin jedoch statistisch signifikant ($p \leq 0.01$) auf Konzentrationen zwischen 14.5 ± 0.4 g % und 14.7 ± 0.4 g % an (Minute 170 bis 290). Somatostatin hatte gegenüber Placebo keinen signifikanten Effekt.

Auch der Hämatokrit blieb in allen drei Vorläufen ohne Medikation im Mittel recht stabil zwischen 41 ± 1 % und 43 ± 1 %. Unter Placebo sank er bis zum Ende der Medikationsphase noch auf 40 ± 1 % ab, bei Somatostatin stabilisierte er sich zwischen 41 ± 1 % und 42 ± 1 %. Nach Sekretingabe nahm der Hämatokrit wieder als Zeichen einer beginnenden Dehydratation auf 44 ± 1 % während der ganzen Medikationsdauer zu und lag damit in der zweiten und dritten Stunde (Minute 230 und 290) signifikant höher als bei Placebo. Der Hämatokrit nach Somatostatingabe unterschied sich statistisch nicht von dem unter Placebo.

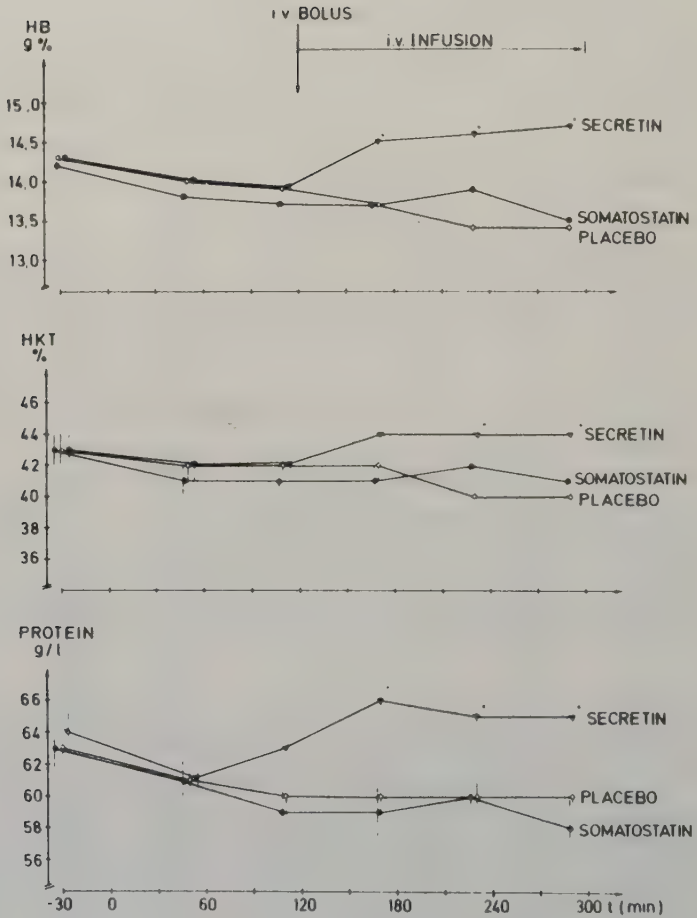


Abb. 11: Mittelwertsdarstellung ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Serumparameter Hämoglobin, Hämatokrit und Gesamteiweiß an 12 gesunden Probanden unter Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin. * $p \leq 0.01$

Gleichsinnig dazu verhielt sich das Serum-Gesamteiweiß: Nach einem kontinuierlichen Abfall in den Vorphasen (Ausnahme der leichte Anstieg v o r Sekretin-gabe) auf Konzentrationen zwischen 60 ± 1.4 g/l und 63 ± 1.2 g/l ($\bar{x} \pm \text{SEM}$), blieben sowohl nach Placebo als auch nach Somatostatin die Werte stabil zwischen 58 ± 2.0 g/l und 60 ± 1.6 g/l. Lediglich unter Sekretin ging das Gesamteiweiß wieder signifikant ($p \leq 0.01$) für die Dauer der Medikation in die Höhe (zwischen 65 ± 1.3 g/l und 66 ± 1.6 g/l). Die Abbildung 11 stellt die Ergebnisse mit Hämoglobin, Hämatokrit und Gesamteiweiß in ihrem Mittelwertverhalten zusammen.

4.7. Urinelektrolyte

Die ausgeschiedene Elektrolytmenge pro Stunde errechnete sich aus der gemessenen Konzentration eines Aliquot des Sammelurins multipliziert mit dem Volumen pro Stunde.

Das Natrium im Urin zeigte in den drei verschiedenen Vorläufen ohne Medikation jeweils im Mittel die gleiche Tendenz: Nach einer etwas höheren Nüchternportion (zwischen 14 ± 3 und 18 ± 2 mval) sanken die ausgeschiedenen Mengen auf 11 ± 2 und 12 ± 2 mval/h ab. Unter Placebo blieb dieses Niveau erhalten; es wurden weiterhin zwischen 10 ± 1 und 12 ± 2 mval/h ausgeschieden. Nach Somatostatin-gabe reduzierte sich das Natrium im Urin in der ersten Stunde ganz deutlich auf 4 ± 1 mval/h, in der zweiten auf 6 ± 1 mval/h und in der dritten auf 9 ± 1 mval/h und war damit in den ersten beiden Stunden nach Bolus signifikant ($p \leq 0.01$) gegenüber Placebo erniedrigt. Unter Sekretin-perfusion dagegen stieg die Natriumexkretion über die ganze Medikationsphase signifikant an ($p \leq 0.01$) und erreichte 30 ± 4 mval/h, 37 ± 6 mval/h und 40 ± 4 mval/h. Die Mittelwerstdarstellung der Natriumausscheidung findet sich neben den anderen gemessenen Urinelektrolyten zusammengefaßt in der Abbildung 12.

Berechnet man nun die dreistündige Ausscheidungsfraktion unter der jeweiligen Prüfsubstanz, so ergibt dies bei den einzelnen Probanden wiederkehrend das gleiche Ausscheidungsmuster, wie dies Tabelle 7 zeigt.

Tab. 7: Dreistunden-Ausscheidungsfraktion des Natriums von Minute 120 bis 300 unter Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin bei allen 12 gesunden Probanden.

Proband	Ausscheidungsfraktion in mval/3h		
	Placebo	Somatostatin	Sekretin
1	35.6	27.2	88.9
2	20.2	9.7	103.4
3	16.3	6.6	99.1
4	20.5	13.6	147.8
5	34.8	14.2	47.4
6	31.3	11.1	162.7
7	46.7	33.2	190.9
8	23.7	24.7	123.7
9	66.3	20.7	69.6
10	47.3	29.2	86.3
11	41.5	5.6	65.4
12	13.6	30.3	116.3
$\bar{x}$	33.2	18.8	108.5
$\pm$ SEM	± 4.5	± 2.8	± 12.2

Lediglich Proband 12 schied von Minute 240 bis 300 unter Placebo weniger Natrium aus als unter Somatostatinapplikation, allerdings lag hier das gesammelte Urinvolumen in

der letzten Stunde erheblich unter dem in den ersten beiden Stunden (170 - 80 - 10 ml unter Placebo bzw. 140 - 80 - 80 ml unter Somatostatin). Im Mittel kommt es jedoch bezüglich der dreistündigen Ausscheidungsfraktion nach Somatostatinperfusion zu einer Natriumexkretion von 18.8 ± 2.8 mval/3h, was einer Hemmung um 43 % versus Placebo (33.2 ± 4.5 mval/3h) entspricht, bzw. zu einer Exkretionssteigerung unter Sekretin um 227 % bei einer mittleren ausgeschiedenen Menge von 105.5 ± 12.2 mval/3h.

Beim Kalium im Urin ließen sich nur weitaus diskretere Auswirkungen der Prüfsubstanzen ablesen. Die Vorphase mit den drei verschiedenen Vorläufen ohne Medikation zeigte keine Unterschiede und pendelte sich auf Ausscheidungsmengen zwischen 5.0 ± 0.7 ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) und 6.0 ± 0.4 mval/h ein. Unter Placebo blieb die Exkretion bei leicht sinkender Tendenz mit 5.0 ± 0.5 , 4.0 ± 0.5 und 4.0 ± 0.6 mval/h über die Medikationsphase stabil, während Somatostatin einen passageren leichten Abfall auf 3.0 ± 0.6 und 4.0 ± 0.8 mval/h bewirkte und dann mit 5.0 ± 0.4 mval/h in der dritten Stunde wieder zunahm. Diese Effekte erreichten nicht das Signifikanzniveau. Sekretin dagegen führte nach anfänglichem Abfall der Exkretion auf 4.0 ± 0.4 mval/h zu einem Anstieg auf 6.0 ± 0.4 mval/h in der zweiten und 7.0 ± 0.6 mval/h in der dritten Stunde und war damit in der dritten Stunde signifikant ($p \leq 0.01$) versus Placebo erhöht. (Zum Verlauf vergleiche Abb. 12).

Die durchschnittliche Dreistunden-Ausscheidungsfraktion lag bei Placebo mit 12.7 ± 1.7 mval/3h etwa gleich hoch wie bei Somatostatin (11.2 ± 1.1 mval/3h) und war bei Sekretin mit 17.3 ± 0.9 mval/3h merklich höher.

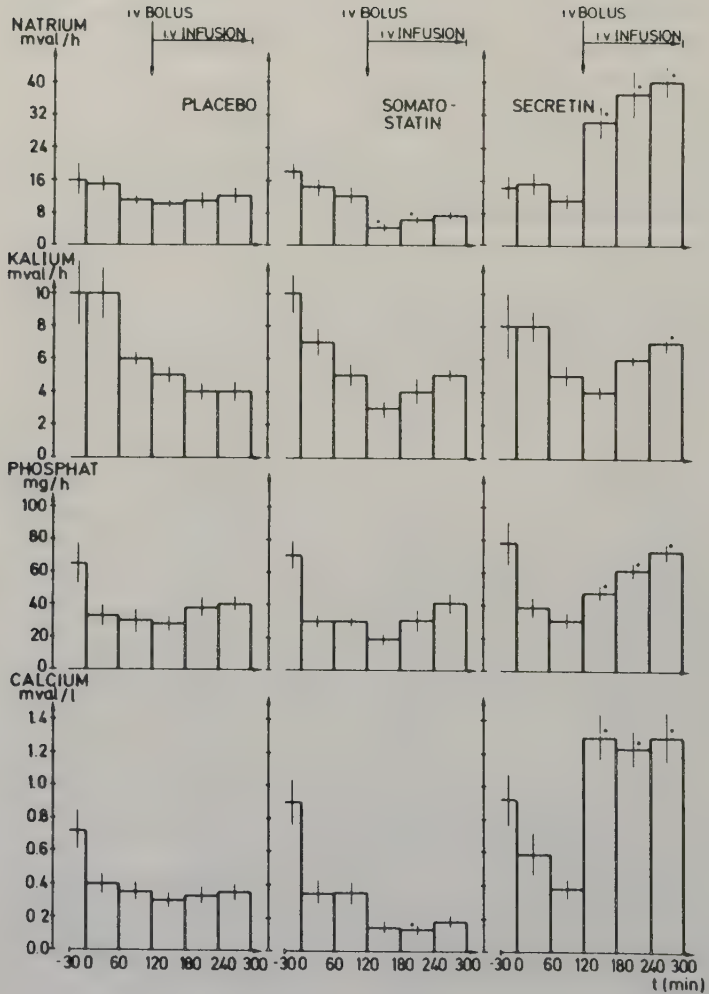


Abb. 12: Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der stündlichen Urinelektrolytausscheidung vor und nach Medikation mit Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin an 12 gesunden Probanden. * $p \leq 0.01$

Das Phosphat im Urin zeigte nach gleichsinnigen Vorläufen ohne Medikation mit hohen Nüchternportionen zwischen 65 ± 13 und 78 ± 14 mq und anschließendem Absinken auf 30 ± 7 und 31 ± 5 mq/h unter Placebo während der dreistündigen Medikationsphase wieder einen leichten Anstieg der Exkretion von 28 ± 4 mq/h in der ersten, 38 ± 6 mq/h in der zweiten und 40 ± 5 mq/h in der dritten Stunde. Somatostatin verhielt sich abgesehen von einer Verminderung der Phosphatexkretion auf 19 ± 4 mq/h in der ersten Stunde recht ähnlich (31 ± 7 und 41 ± 6 mq/h in Stunde 2 und 3 nach Bolus) und war auch statistisch nicht von Placebo verschieden. Sekretin erbrachte dagegen wieder eine über die ganze Medikationsphase (Minute 120 bis 300) statistisch signifikante Erhöhung ($p \leq 0.01$) der Ausscheidung auf Werte von 48 ± 5 , 62 ± 5 und 73 ± 5 mq/h. (Vergleiche Abb. 12).

Wie sich aus der nachfolgenden Tabelle 8 ersehen läßt, führen diese bei allen zwölf Probanden weitgehend gleichen Effekte unter Somatostatin im Durchschnitt zu einer leichten Erniedrigung der Phosphatausscheidung um 14 % in der dreistündigen Fraktion (90 ± 11.5 mq/3h) gegenüber Placebo (105 ± 12.7 mq/3h), während Sekretin eine Steigerung um 72 % (181 ± 11.1 mq/3h) gegenüber Placebo bewirkt.

Tab. 8: Dreistunden - Ausscheidungsfraktion des Phosphats von Minute 120 bis 300 unter Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin bei allen 12 gesunden Probanden.

Proband	Ausscheidungsfraktion in mval/3h		
	Placebo	Somatostatin	Sekretin
1	76	68	174
2	85	89	163
3	99	23	157
4	101	97	171
5	114	106	152
6	101	78	172
7	50	106	151
8	62	25	145
9	153	126	188
10	123	103	194
11	214	167	276
12	81	97	234
$\bar{x}$	105	90	181
$\pm$ SEM	± 12.7	± 11.5	± 11.1

Das Calcium im Urin zeigte von den gemessenen Elektrolyten im Urin den ausgeprägtesten Effekt auf die Prüfsubstanzen Somatostatin und Sekretin. Die drei Vorläufe (v o r Placebo-, Somatostatin- bzw. Sekretingabe) erbrachten vergleichbar große Exkretionsmengen pro Stunde mit relativ hohen Nüchternportionen zwischen 0.73 ± 0.12 und 0.92 ± 0.16 mval ($\bar{x} \pm$ SEM), einem allmählichen Absinken von Minute 0 bis 60 sowie einem Einpendeln der Menge in

der Stunde vor Medikation (Minute 60 bis 120) zwischen 0.35 ± 0.07 und 0.38 ± 0.06 mval/h. Als Zeichen eines "steady state" blieb unter Placebo dieses einmal erreichte Niveau in engen Grenzen erhalten. Die Ausscheidung von Calcium betrug aufeinanderfolgend 0.3 ± 0.04 mval/h, 0.33 ± 0.05 mval/h und 0.35 ± 0.05 mval/h während Placebogabe. Somatostatin bewirkte nach dem Bolus eine im Mittel starke Reduktion der Calciumexkretion auf 0.14 ± 0.04 mval/h, 0.13 ± 0.03 mval/h und 0.18 ± 0.04 mval/h, die sich jedoch nur in der zweiten Stunde als statistisch signifikant gegenüber Placebo erwies ($p \leq 0.01$) und in der ersten und dritten Stunde der Medikationsphase knapp unter diesem Niveau lag ($p = 0.05$). Sekretin wiederum steigerte die Calciumausscheidung signifikant ($p \leq 0.01$) versus Placebo auf etwa das Vierfache (gesamte Medikationsphase von Minute 120 bis 300): 1.30 ± 0.14 mval/h, 1.23 ± 0.11 mval/h und 1.30 ± 0.15 mval/h (vergleiche Abb. 12).

Mit der Berechnung der Dreistunden-Ausscheidungsfraktion lassen sich die Ergebnisse noch weiter quantifizieren. Nach Placebogabe wurden im Mittel 0.98 ± 0.1 mval/3h ausgeschieden, während Somatostatin die Calciumexkretion um durchschnittlich 55 % auf $0.44 \pm$ mval/3h drosselte. Unter Sekretin kam es zu einer Exkretionserhöhung um 290 % (versus Placebo) auf durchschnittlich 3.83 ± 0.3 mval/3h. Auf Tabelle 9 lassen sich die aufgeführten Einflüsse im Einzelfall nachvollziehen.

Tab. 9: Renale Dreistunden - Ausscheidungsfraktion des Calciums von Minute 120 bis 300 unter Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin bei 12 gesunden Probanden.

Proband	Ausscheidungsfraktion in mval/3h		
	Placebo	Somatostatin	Sekretin
1	1.0	0.2	2.3
2	1.4	0.4	4.1
3	1.1	0.5	4.6
4	0.8	0.8	4.0
5	0.9	0.7	3.9
6	1.1	0.1	5.4
7	1.7	0.8	5.4
8	0.3	0.4	3.7
9	1.4	0.3	2.7
10	0.3	0.1	2.3
11	1.2	0.3	3.7
12	0.6	0.7	3.9
$\bar{x}$	0.98	0.44	3.83
$\pm$ SEM	$\pm$ 0.12	$\pm$ 0.07	$\pm$ 0.30

Mit welcher Regelmäßigkeit sich die genannten unterschiedlichen Effekte bei jedem der zwölf Probanden wiederholen, veranschaulicht die Tabelle 10, wo alle Einzelergebnisse nach Medikation geordnet aufgeführt sind.

Tab. 10: Einzelverlaufsdarstellung der stündlichen Exkretionsmengen von Calcium (mval/h) vor und nach Medikation von Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin an 12 gesunden Probanden. Medikation beginnt bei Minute 120.

Prob.	nüchtern	0'-60'	60'-120'	120'-180'	180'-240'	240'-300'	
1	0.4	0.2	0.3	0.4	0.3	0.3	
2	0.9	0.5	0.4	0.4	0.5	0.5	
3	0.9	0.4	0.7	0.3	0.3	0.5	P
4	0.7	0.4	0.3	0.3	0.3	0.2	L
5	-	0.8	0.3	0.3	0.2	0.4	A
6	1.4	0.4	0.4	0.3	0.4	0.4	C
7	0.4	0.6	0.4	0.6	0.6	0.5	E
8	0.7	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	B
9	1.3	0.3	0.5	0.1	0.7	0.6	O
10	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
11	1.0	0.6	0.5	0.4	0.3	0.5	
12	0.7	0.3	0.2	0.3	0.2	0.1	
1	0.4	0.2	0.5	0.0	0.1	0.1	S
2	0.9	0.3	0.4	0.2	-	0.2	O
3	0.9	0.5	0.8	-	-	0.5	M
4	2.1	0.8	0.7	0.4	0.2	0.2	A
5	1.0	0.1	0.1	0.3	0.2	0.2	T
6	0.5	0.3	0.2	-	0.0	0.0	O
7	1.3	0.6	0.4	0.3	0.3	0.2	S
8	0.9	0.6	0.3	0.1	0.1	0.2	T
9	0.8	0.1	0.1	-	0.2	0.1	A
10	0.2	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	T
11	0.6	0.2	0.2	0.0	0.1	0.2	I
12	1.2	0.4	0.4	0.3	0.2	0.2	N
1	0.2	0.1	0.0	0.8	0.9	0.6	
2	1.2	0.4	0.4	0.9	0.9	2.3	
3	0.8	0.5	0.7	1.5	1.6	1.5	S
4	1.5	0.6	0.5	1.4	1.1	1.5	E
5	-	1.6	0.3	1.1	1.1	1.7	K
6	1.0	1.3	0.6	1.6	2.0	1.8	R
7	1.4	0.5	0.4	2.4	1.7	1.2	E
8	0.6	0.7	0.5	1.5	1.3	0.9	T
9	0.5	0.2	0.2	0.9	1.0	0.8	I
10	0.8	0.2	0.1	0.8	0.8	0.7	N
11	1.9	0.5	0.4	1.0	1.1	1.6	
12	1.1	0.5	0.5	1.7	1.2	1.0	

4.8. Serumelektrolyte

Die parallele Bestimmung der Elektrolyte Natrium, Kalium, Phosphat und Calcium in Serum und Urin sollte Aufschluß darüber geben, ob Elektrolytverluste bzw. -retention über die Niere auch im Serum eine Elektrolytverschiebung bewirken. Dabei konnte natürlich die kurze Untersuchungszeit von drei Stunden nur bedingt eine Aussage zulassen.

Das Natrium im Serum blieb in seiner Konzentration weitgehend unbeeinflusst von den zum Teil massiven retinierenden bzw. mehr ausscheidenden Effekten der Prüfsubstanzen. In den Vorläufen konnte man zwar im Mittel etwas niedrigere Konzentrationen während und kurz nach der Wasserbelastung mit 1.5 l Tee erkennen; in der Medikationsphase wurden jedoch die höheren Nüchternwerte wieder erreicht. Von Minute - 30 bis 110 (Vorlauf) ergaben sich folgende Meßsequenzen ($\bar{x} \pm \text{SEM}$): 139 ± 0.5 , 136 ± 0.9 und 138 ± 0.6 mval/h; 140 ± 1.2 , 137 ± 1.1 und 139 ± 0.6 sowie 136 ± 0.6 , 136 ± 0.6 und 138 ± 0.7 mval/h (v o r Placebo-, Somatostatin- bzw. Sekretingabe). Nach Bolus und kontinuierlicher Medikation kames lediglich zu einer gleichsinnigen leichten Anhebung auf 139 ± 0.5 , 138 ± 0.6 und 139 ± 0.7 mval/h unter Placebo, auf 139 ± 0.6 , 140 ± 0.8 und 140 ± 0.6 mval/h unter Somatostatin und auf 139 ± 0.5 , 139 ± 0.5 und 139 ± 0.7 mval/h unter Sekretin. Die Ergebnisse mit Somatostatin und Sekretin waren statistisch nicht gegenüber Placebo verschieden. Der Mittelwertsverlauf ist in Abbildung 13 dargestellt.

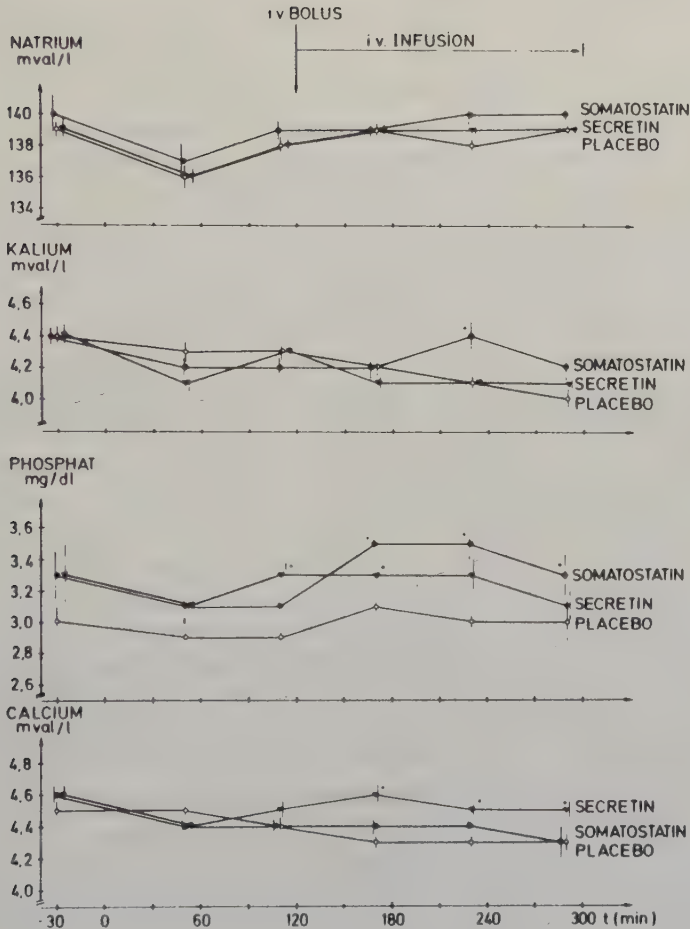


Abb. 13: Mittelwertsverhalten ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Serumelektrolyte Natrium (mval/l), Kalium (mval/l), Phosphat (mg/dl) und Calcium (mval/l) unter Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin an 12 gesunden Probanden.
* $p \leq 0.01$

Das Kalium im Serum zeigte auch nur Veränderungen in engen Grenzen. Die Vorphasen verliefen parallel von mittleren Ausgangswerten mit 4.4 ± 0.06 mval/h ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) hin zu Konzentrationen zwischen 4.2 ± 0.08 und 4.3 ± 0.08 mval/h unmittelbar vor Medikation. Nach Placebogabe sank das Kalium allmählich auf 4.2 ± 0.06 , 4.1 ± 0.06 und 4.0 ± 0.06 mval/h ab, unter Somatostatin blieb die Konzentration etwa gleich (4.2 ± 0.07 , 4.4 ± 0.09 und 4.2 ± 0.12 mval/h). Unter Sekretin nahm das Kalium auf 4.1 ± 0.06 mval/h ab und hielt dieses Niveau konstant drei Stunden lang. Die mittleren Kaliumkonzentrationen waren unter Somatostatin einmal bei Minute 230 signifikant ($p \leq 0.01$) höher als bei Placebo, Sekretin erbrachte gar keine statistischen Unterschiede (vergleiche Abb. 13).

Beim Phosphat im Serum müssen die Ergebnisse von vorneherein relativiert werden, da die Mittelwertsequenzen in den Vorläufen (- 30, 50 und 110 min) bereits zu starke Schwankungen aufweisen. V o r Placebogabe nehmen die Phosphatkonzentrationen im Mittel ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) leicht ab (3.0 ± 0.11 , 2.9 ± 0.13 und 2.9 ± 0.17 mq/dl), während sie im Vorlauf vor Somatostatinapplikation auf einem höheren Niveau (3.3 ± 0.16 mq/dl) beginnen und dann gleichfalls abfallen (3.1 ± 0.12 und 3.1 ± 0.06 mq/dl). V o r Sekretinperfusion erreichen die Kaliumkonzentrationen ausgehend vom Nüchternwert 3.3 ± 0.19 mq/dl und einem passageren Abfall bei Minute 50 (3.1 ± 0.11 mq/dl) erneut die Ausgangshöhe von 3.3 ± 0.11 mq/dl. Somit liegen unmittelbar vor Beginn der Medikationsphase die basalen Vergleichskonzentrationen im Mittel um je 0.2 mq/dl auseinander, und die dritte Gruppe von Vorläufen (also v o r Sekretingabe) unterscheidet sich signifikant ($p \leq 0.01$) von der v o r Placeboapplikation zum Zeitpunkt 110 min (vergleiche Abb. 13).

Mit Beginn der Medikationsphase steigt das Phosphat unter Placebo leicht an (3.1 ± 0.12 , 3.0 ± 0.13 und 3.0 ± 0.12 mq/dl), unter Somatostatin dagegen ergibt sich ein signifikanter ($p = 0.01$) Anstieg auf 3.5 ± 0.08 , 3.5 ± 0.11

und 3.3 ± 0.13 mg/dl, während bei Sekretin das Phosphat im Vergleich zum "Basalwert" vor Medikation zunächst gleichbleibt (3.3 ± 0.10 und 3.3 ± 0.10 mg/dl) und in der letzten Stunde bei Minute 290 auf 3.1 ± 0.09 mg/dl abfällt. Bei Minute 170 ist Sekretin signifikant ($p \leq 0.01$) verschieden von Placebo. Trotz der eingeschränkten Aussagekraft können die aufgeführten Ergebnisse in ihrer Tendenz durch einen intraindividuellen Vergleich zwischen Vorlauf (Minute - 30 bis 120) und Medikationsphase (Minute 120 bis 300) weiter erhärtet werden. So betrachtet kommt es unter Placebo fünfmal in der Medikationsphase zu einem leichten Anstieg der Phosphatkonzentrationen, zweimal sinken sie leicht ab; in den übrigen fünf Fällen bleiben sie etwa gleich. Unter Somatostatin ist eine Zunahme in neun Fällen zu verzeichnen, in drei Fällen keine Veränderung. Sekretin erhöht die Konzentrationen viermal, senkt sie fünfmal und ist in drei Fällen indifferent. Somatostatin führt also zu einer relativen Zunahme der Phosphatkonzentration, Sekretin unterscheidet sich weitgehend nicht von Placebo.

Das Calcium im Serum wies generell nur sehr diskrete Veränderungen unter den drei Prüfsubstanzen auf. Vor Beginn der Medikation lag die Calciumkonzentration bei leicht fallender Tendenz in allen drei Vorlaufgruppen auf gleicher Höhe mit Werten zwischen 4.5 ± 0.06 und 4.6 ± 0.06 mval/h am Anfang und 4.4 ± 0.06 und 4.5 ± 0.06 mal/h unmittelbar vor dem Bolus ($\bar{x} \pm \text{SEM}$). Unter Placebo blieb das Calcium weiterhin konstant auf 4.3 ± 0.04 mval/h, ebenso unter Somatostatin mit 4.4 ± 0.06 , 4.4 ± 0.09 und 4.3 ± 0.10 mval/h. Der geringfügige Anstieg nach Sekretingabe auf 4.6 ± 0.06 , 4.5 ± 0.06 und 4.5 ± 0.06 mval/h zeigte sich während der ganzen drei Stunden als signifikant ($p \leq 0.01$) versus Placebo.

4.9. Kreatinin-Clearance

Im folgenden sollen zuerst die Ergebnisse vom Kreatinin im Serum und den ausgeschiedenen Mengen Kreatinin im Urin (Konzentration $\times$ Volumen/h) aufgezeigt und anschließend die sich ergebende Clearance näher erläutert werden.

Das Kreatinin im Serum zeigte nur ganz geringe Veränderungen: Nach beinahe identischen Mittelwertskurven in den drei Vorlaufgruppen mit Ausgangswerten zwischen 0.88 ± 0.02 und 0.89 ± 0.02 mg/dl ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) sowie zwischen 0.84 ± 0.02 und 0.86 ± 0.02 mg/dl bei Minute 110, also zehn Minuten vor dem Bolus, blieb diese Konzentration unter Placebogabe stabil bei 0.86 ± 0.02 mg/dl. Somatostatin führte zu einer leichten Erhöhung auf 0.86 ± 0.03 , 0.90 ± 0.02 und 0.87 ± 0.03 mg/dl (Meßpunkte bei Minute 170, 230, 290). Sekretin dagegen hatte in der Tendenz eine Erniedrigung der Kreatininkonzentration zur Folge (0.84 ± 0.02 , 0.81 ± 0.02 , 0.80 ± 0.02 mg/dl). Beide Effekte unter Somatostatin und Sekretin unterschieden sich aber statistisch nicht gegenüber Placebo (vgl. Abb. 14).

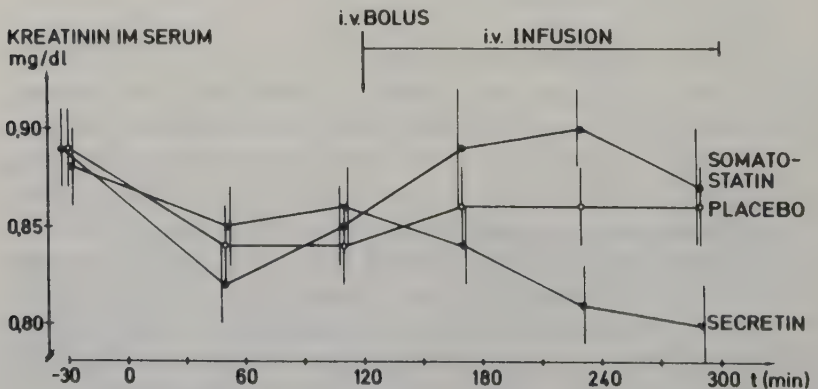


Abb. 14: Mittelwertsverlauf ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) des Kreatinins im Serum (mg/dl) an 12 gesunden Probanden vor und nach Bolus und Medikation mit Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin.

Beim Kreatinin im Urin (mg/h) ließen sich ebenfalls nur diskrete Veränderungen erkennen. In der Vorphase zeigte sich in den drei Gruppen eine enge Korrelation der Werte; ausgehend von Kreatininmengen zwischen 146 ± 17 und 155 ± 16 mg/h ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) pendelten sie sich unmittelbar vor Bolusgabe auf den Bereich zwischen 65 ± 7 und 70 ± 5 mg/h ein. Nach passagerem Abfall auf 61 ± 4 mg/h in der zweiten und dritten Stunde nach Bolus ein. Somatostatin führte zu einem Abfall der Ausscheidung mit Stundenwerten von 42 ± 9 , 60 ± 11 und 85 ± 11 mg/h. Sekretin ließ die Kreatininausscheidung weitgehend unbeeinflusst: 67 ± 3 , 70 ± 3 und 82 ± 6 mg/h. Statistisch unterschieden sich Somatostatin- bzw. Sekretinwirkung nicht von Placebo.

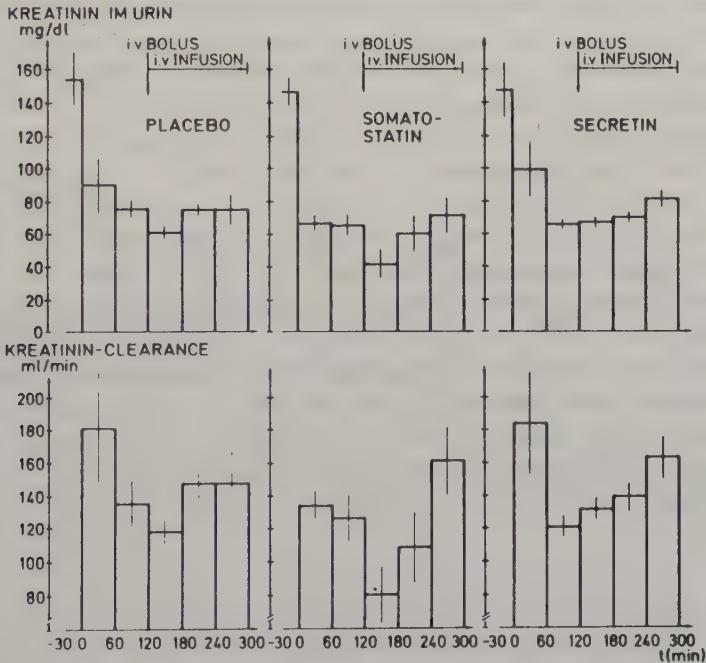


Abb. 15: Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) von Kreatinin im Urin (mg/h) und Kreatinin-Clearance (ml/min) an 12 gesunden Probanden vor und nach Medikation von Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin. * $p \leq 0.01$

Die Kreatinin-Clearance, die definitionsgemäß das Plasmavolumen in ml, das beim Durchfließen durch die Niere pro Minute vom Kreatinin befreit wird, ausdrückt, erreichte in der ersten Stunde der definierten Vorphase (Minute 0 bis 60) in den drei Gruppen Werte von 181 ± 34 , 134 ± 9 und 184 ± 31 ml/min ($\bar{x} \pm \text{SEM}$).

Die höheren Mittelwerte in der ersten und dritten Gruppe (vor Placebo- bzw. Sekretinapplikation) lassen sich dadurch erklären, daß ein Proband jeweils keinen Nüchternurin erbringen konnte und damit einen relativ hohen Anteil an Kreatinin aus dem konzentrierten morgendlichen Urin mit in diese Sammelperiode einbrachte. In der darauffolgenden Stunde (Minute 60 bis 120) streuten die Mittelwerte lediglich noch zwischen 121 ± 7 und 135 ± 15 ml/min. In der Medikationsphase stellte sich unter Placebo nach leichtem Abfall in der ersten Stunde (Minute 120 bis 180) auf 118 ± 18 ml/min ein Clearance-Niveau von 148 ± 10 und 148 ± 21 ml/min ein. Im Vergleich dazu sank unter Somatostatinperfusion die Clearance auf 80 ± 17 ml/min in der ersten und 109 ± 21 ml/min in der zweiten Stunde. In der dritten Stunde lag der Mittelwert von 161 ± 21 ml/min geringfügig über dem bei Placebo. Während der Sekretinapplikation zeigte sich die Kreatinin-Clearance weitgehend unverändert mit 132 ± 7 , 139 ± 9 und 163 ± 13 ml/min. Der Mittelwertsverlauf ist in Abbildung 15 dargestellt.

In der statistischen Auswertung führte Somatostatin lediglich in der ersten Medikationsstunde zu einer signifikanten Erniedrigung der Kreatinin-Clearance ($p \leq 0.01$). Die Sekretinwirkung erwies sich als nicht verschieden von Placebo.

4.10. Verhalten des antidiuretischen Hormons (ADH)

Die Konzentration des antidiuretischen Hormons im Plasma wurde in der Vorphase zweimal (bei Minute 50 und 110) und während der Medikation viermal (bei Minute 140, 170, 200 und 290) gemessen. In den drei Vorlaufgruppen ohne Medikation war nur eine minimale Streuung der Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) zu verzeichnen und zwar bei Minute 50 zwischen 1.29 ± 0.14 und 1.34 ± 0.13 pg/ml, bei Minute 110 zwischen 1.28 ± 0.09 und 1.41 ± 0.11 pg/ml. Bei der Applikation von Placebo blieb dieses Niveau recht konstant erhalten und zeigte mit 1.28 ± 0.11 , 1.35 ± 0.10 , 1.47 ± 0.12 und 1.60 ± 0.13 allenfalls eine leichte Tendenz des Anstiegs. Die Mittelweltergebnisse unter Sekretin lagen vergleichbar ebenfalls in diesem Bereich zwischen 1.28 ± 0.05 und 1.51 ± 0.19 pg/ml. Völlig anders jedoch verhielt sich das ADH unter der Somatostatininfusion: Hier kam es beim ersten Meßwert zum Zeitpunkt 140 min, also 20 min nach dem Bolus, zu einem maximalen Anstieg des ADH auf 3.85 ± 0.56 pg/ml. Bei Minute 170 und 200 sank die Plasma-Konzentration wieder ab auf Werte von 3.41 ± 0.26 und 3.38 ± 0.25 pg/ml. Am Ende der Medikationsphase ergab sich bei Minute 290 im Mittel erneut eine höhere Konzentration mit 3.85 ± 0.23 pg/ml. Das Plasma-ADH stieg also unter Somatostatinperfusion sofort auf etwa das Dreifache des Basalwertes an und blieb während der ganzen Medikationsphase signifikant erhöht ($p \leq 0.01$). Sekretin beeinflusste die Konzentration des antidiuretischen Hormons im Plasma nicht. Das Mittelwertverhalten des ADH läßt sich in der Abbildung 16 ablesen.

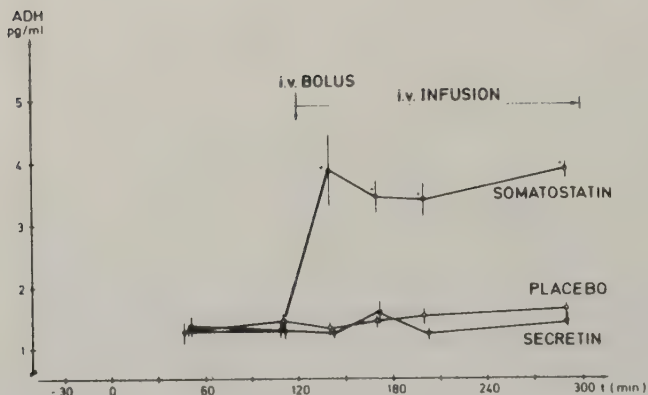


Abb. 16: Mittelwertverhalten ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) des anti-diuretischen Hormons (ADH) im Plasma vor und nach Medikation von Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin an 12 gesunden Probanden. * $p \leq 0.01$

In der Tabelle 11, in der alle Einzelergebnisse der radioimmunologisch bestimmten ADH-Konzentrationen aufgeführt sind, finden sich unter Somatostatin zwei fehlende (Proband 2 und 8) und unter Sekretin ebenfalls zwei nahezu vollständig fehlende Meßsequenzen (Proband 1 und 2). Dies ist darauf zurückzuführen, daß - entgegen der ursprünglichen Absicht - es sich als besser erwies, die ADH-Konzentrationen in einem anderen radioimmunologischen Labor zu bestimmen. Dazu war aber eine größere Menge Plasma als ursprünglich vorgesehen nötig, so daß ADH nicht mehr bei allen Probanden vollständig gemessen werden konnte.

Tab. 11: Einzelverlaufsdarstellung des antidiuretischen Hormons (ADH) im Plasma (pg/ml) vor und nach Medikation von Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin an 12 gesunden Probanden. An Meßpunkten, die mit * gekennzeichnet sind, war nicht genügend Plasma für die Radioimmunassaybestimmung vorhanden.

Prob.	50'	110'	140'	170'	200'	290'	
1	*	*	*	0.75	*	*	
2	1.24	1.11	0.97	1.76	0.86	*	
3	1.02	1.02	0.75	1.63	1.41	1.31	P
4	1.61	*	1.06	1.07	1.47	0.91	L
5	1.23	1.38	1.17	1.10	1.75	1.80	A
6	1.26	2.22	1.78	1.32	1.57	1.41	C
7	1.19	1.74	1.35	1.59	*	2.06	E
8	1.64	1.47	*	1.45	1.87	2.16	B
9	1.57	1.21	1.73	1.74	1.91	1.96	O
10	1.03	1.28	1.06	1.12	0.85	0.84	
11	1.15	1.17	1.34	*	1.42	1.74	
12	1.37	1.51	1.63	1.36	1.61	1.77	

1	*	0.99	*	3.05	2.97	*	S
2	*	*	*	*	*	*	O
3	1.13	0.91	1.31	3.18	3.02	3.20	M
4	1.66	1.69	5.67	3.65	3.74	4.63	A
5	0.75	1.40	3.32	1.82	3.20	4.11	T
6	1.13	*	3.81	3.43	4.59	3.27	O
7	1.69	1.55	3.57	4.65	4.19	4.55	S
8	*	*	*	*	*	*	T
9	*	1.42	3.63	4.38	3.98	4.52	A
10	1.44	1.08	3.28	2.70	2.85	3.01	T
11	1.14	1.13	7.17	3.99	3.44	4.25	I
12	1.79	1.35	2.87	3.28	1.82	3.14	N

1	*	1.22	*	*	*	*	
2	*	*	*	*	*	1.25	
3	0.86	*	1.10	*	0.99	1.03	S
4	1.41	*	1.31	1.29	0.65	1.04	E
5	1.03	0.87	1.26	0.60	1.46	1.53	K
6	1.81	1.75	0.96	1.57	1.27	2.11	R
7	0.88	1.55	1.43	1.83	*	1.53	E
8	2.27	1.96	1.51	2.70	1.65	1.60	T
9	1.21	0.87	1.17	1.36	1.14	1.46	I
10	1.32	1.28	1.46	1.33	1.43	1.55	N
11	1.19	1.58	1.27	1.41	1.37	0.89	
12	0.91	0.65	1.30	1.47	1.07	*	

4.11. Plasma-Renin-Verhalten

Das Enzym Renin und seine Aktivität im Angiotensin-Aldosteron-System wurde radioimmunologisch gemessen über die Bestimmung des Angiotensin I (vgl. 3.3.6.). In der Vorphase bewegten sich die Mittelwerte der Reninaktivität im Plasma bei Minute 50 zwischen 1.24 ± 0.13 und 1.54 ± 0.14 ng/ml/h ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) und 10 min vor Medikationsbeginn (Minute 110) zwischen 1.28 ± 0.14 und 1.66 ± 0.25 ng/ml/h. Nach Bolus und Infusion von Placebo blieb die Reninaktivität zuerst auf einem Niveau von 1.44 ± 0.21 und 1.44 ± 0.18 ng/ml/h (Minute 140 und 170) und sank dann allmählich auf 1.25 ± 0.16 ng/ml/h (Minute 200) und 1.06 ± 0.13 ng/ml/h am Ende der Medikationsphase (Minute 290). Im Vergleich zu Placebo kam es unter Somatostatin zu einem Absinken der Reninaktivität auf 1.23 ± 0.21 , 1.11 ± 0.19 und 1.03 ± 0.17 ng/ml/h an den Meßpunkten 140, 170 und 200 min; vor Beendigung der Somatostatinperfusion (Minute 290) lagen die Mittelwerte bei 0.89 ± 0.18 ng/ml/h. Dieser Effekt von Somatostatin war gegenüber Placebo aber nicht signifikant. Sekretin dagegen führte kurz nach dem Bolus zu einem signifikanten Anstieg ($p \leq 0.01$) der Reninaktivität auf 3.26 ± 0.67 ng/ml/h. Danach ergaben sich zwar verglichen mit Placebo weiterhin erhöhte Mittelwerte mit 1.76 ± 0.25 , 1.55 ± 0.21 (Minute 170 und 200) und 1.26 ± 0.13 ng/ml/h beim Meßpunkt 290 min, aber diese erreichten nicht mehr das Signifikanzniveau. Das Mittelwertverhalten der Reninaktivität (PRA) ist in der Abbildung 17 dargestellt.

Die Somatostatinwirkung einer leichten Renin-Aktivitäts-senkung, die sich in den Mittelwerten ausdrückt, im Wilcoxon-Paartest gegenüber Placebo aber nicht das Signifikanzniveau erreicht, läßt sich auch bei der Gegenüberstellung von Vorphase (Minute 110) und Medikationsphase anhand der Einzelverläufe ablesen.

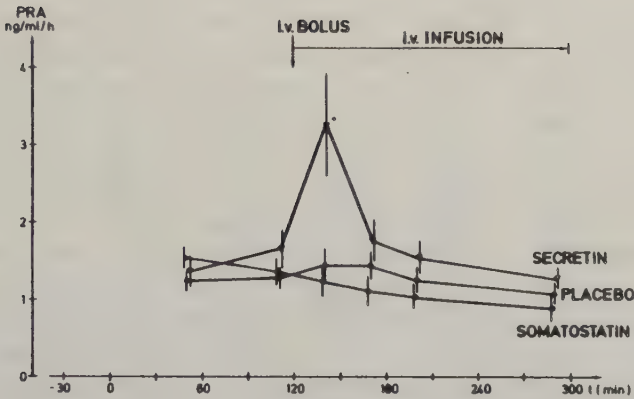


Abb. 17: Mittelwertverhalten ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Renin-Aktivität im Plasma (PRA in ng/ml/h) vor und nach Medikation von Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin an 12 gesunden Probanden. * $p \leq 0.01$

Während unter Placebo bei Minute 140 sechsmal und bei Minute 170 neunmal ein Anstieg der PRA zu erkennen ist, zeigt sich unter Somatostatin bei Minute 140 neunmal und bei Minute 170 achtmal ein Abfall der PRA. Diese Zusammenhänge gehen aus der Tabelle 12 hervor. Die signifikante Erhöhung der PRA bei Minute 140 unter Sekretin läßt sich mit diesem Vergleich zwischen Vorphase und Medikation ebenfalls eindeutig herauslesen: Elfmal lag die Plasma-Renin-Aktivität zumeist hoch über dem Ausgangsniveau bei Minute 110. Bei Minute 170 dagegen ist dieser Anstieg nur mehr in sieben Fällen nachweisbar und ist damit nicht gegenüber Placebo abzugrenzen. Sekretin führt also nur zu einem kurzfristigen, aber ausgeprägten Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität.

Tab. 12: Einzelverlaufsdarstellung der Plasma-Renin-Aktivität (PRA, ng/ml/h) vor und nach Medikation (ab Minute 120) von Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin an 12 gesunden Probanden.

Prob.	50'	110'	140'	170'	200'	290'	
1	0.95	1.79	1.25	1.36	1.21	0.93	
2	2.09	1.94	2.36	1.65	1.49	1.28	
3	1.51	1.63	2.82	2.05	1.61	1.37	P
4	1.44	1.86	1.67	1.91	2.06	1.91	L
5	1.12	0.99	0.86	1.40	0.73	0.44	A
6	0.71	0.97	0.83	0.58	0.87	0.82	C
7	1.67	1.31	1.75	2.38	1.22	1.19	E
8	1.00	0.81	0.80	0.99	0.77	0.77	B
9	0.85	0.56	0.66	0.62	0.65	0.75	O
10	0.59	0.53	0.56	0.59	0.48	0.48	
11	1.21	1.38	2.07	1.78	1.94	1.48	
12	1.69	1.57	1.66	1.91	1.98	1.28	
1	1.69	0.99	0.91	0.56	0.46	0.26	S
2	2.57	2.21	1.91	1.16	1.13	0.75	O
3	1.10	0.82	0.68	1.13	0.60	1.04	M
4	1.67	1.92	2.88	2.73	2.50	2.48	A
5	1.89	1.26	0.92	1.42	1.12	0.93	T
6	1.47	-	0.81	0.80	0.86	0.51	O
7	1.49	1.55	1.28	1.20	1.30	0.82	S
8	1.31	0.46	0.84	0.79	0.63	0.51	T
9	1.12	0.88	0.62	0.52	0.75	0.51	A
10	1.07	1.15	0.73	0.58	0.68	0.67	T
11	2.05	2.26	2.34	1.78	1.66	1.68	I
12	1.02	1.21	0.81	0.59	0.74	0.57	N
1	2.00	1.70	4.71	2.20	1.70	1.94	
2	1.93	2.23	3.69	1.82	1.68	1.27	
3	0.53	1.75	9.18	2.61	2.07	1.10	S
4	0.65	0.63	1.91	0.98	0.75	1.04	E
5	1.64	2.75	2.00	1.33	1.52	1.01	K
6	0.33	0.39	0.63	0.40	0.56	0.54	R
7	1.66	1.84	3.06	1.68	1.55	0.99	E
8	1.05	0.96	1.09	1.60	0.83	0.84	T
9	2.69	2.73	5.34	3.70	2.71	1.50	I
10	1.62	1.42	2.63	1.81	1.29	1.60	N
11	1.44	2.69	3.31	2.09	2.88	2.04	
12	0.88	0.71	1.56	0.92	1.04	1.22	

4.13. Subjektive Nebenwirkungen

Für die Protokollierung der Nebenwirkungen wurden nur der Zeitraum der Medikation (Minute 120 bis 300) und die Zeit bis 24 Stunden nach Medikationsende herangezogen. In der Vorphase ergaben sich gelegentlich geringfügige Adaptationsschwierigkeiten, bedingt durch die Versuchsanordnung (vgl. 3.2.), die sich aber in allen Fällen weitgehend beheben ließen. So verursachten z.B. die transnasale Magensonde, der venöse Verweilkatheter oder auch das oblique Wasserlassen in ungewohnter Umgebung in einzelnen Fällen leichte Anlaufschwierigkeiten.

Die meisten Unannehmlichkeiten traten bei der Bolusinjektion von Somatostatin auf. Obwohl der Bolus von 250 µg Somatostatin jeweils recht langsam und kontinuierlich über mindestens eine Minute in die Cubitalvene gegeben wurde, kam es doch bei fast allen Probanden (zehn von zwölf) zu einer schweren Übelkeit mit Brechreiz, bei den anderen beiden war die Übelkeit leichter ausgeprägt. Zwei Probanden mußten schließlich Magensaft erbrechen. Diese Übelkeit hielt zwischen fünf und zehn Minuten lang an und verschwand wieder völlig. Daneben verspürten drei Probanden ein Hitzegefühl, fünfmal trat eine Gesichtsrötung (flush) auf. Drei Versuchspersonen berichteten über passagere cardiovaskuläre Sensationen wie Kribbeln in den Händen oder das Gefühl einer peripheren Mehrdurchblutung. Während des weiteren Versuchsablaufes fühlten sich die Probanden unter Somatostatin nicht mehr beeinträchtigt.

Bei der Bolusinjektion von 40 KE Sekretin (ebenfalls kontinuierlich über eine Minute) verspürte nur ein Proband eine leichte Übelkeit ("Leeregefühl im Magen"), zweimal wurde über ein Hitzegefühl berichtet. Diese Mißempfindungen dauerten aber nur wenige Minuten lang, ebenso wie die cardiovaskulären Sensationen (Kribbeln, Pulsanstieg), die bei drei Probanden auftraten. Im weiteren Verlauf des Versuchs verspürten zwei Probanden einen Harndrang; einer klagte über Kopfschmerzen.

Unter Placebo kam es weder beim Bolus (NaCl 0.9 %) noch im weiteren Verlauf zu Unannehmlichkeiten. In der Tabelle 13 sind die subjektiven Nebenwirkungen zeitlich und nach Symptomkomplexen geordnet.

Tab. 13: Subjektive Nebenwirkungen während der Medikation und bis 24 Stunden nach Applikation von Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin bei 12 gesunden Probanden.

Bolusbedingte Nebenwirkungen	Placebo	Somato- statin	Sekretin
Übelkeit (leicht)	-	2 x	-
Übelkeit+Brechreiz	-	10 x	-
Erbrechen	-	2 x	-
Hitzegefühl	-	3 x	2 x
Gesichtsrötung	-	5 x	-
Cardiovaskuläre Sensationen	-	3 x	3 x
Nebenwirkungen unter Dauermedikation			
Harndrang	-	-	2 x
Kopfschmerzen	-	-	1 x
Nebenwirkungen bis 24 Std. nach Versuchsende			
starke Müdigkeit	-	2 x	-
Kopfschmerzen	1 x	1 x	-
Durchfall	-	-	2 x

Im Zeitraum von 24 Stunden nach dem Versuch klagten zwei Probanden nach Somatostatininfusion über starke Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Einer hatte am Nachmittag Kopfschmerzen. Nach der Sekretininfusion kam es in zwei Fällen am Nachmittag zu mehrmaligem Durchfall. Nach Placeboapplikation traten nur in einem Fall Kopfschmerzen auf.

5. ERGEBNISSE DER STUDIE UNTER INDOMETACIN VORBEHANDLUNG

5.1. Verhalten des intragastralen pH und des Serumgastrins

Im folgenden sollen intraindividuell die Meßergebnisse der drei Probanden unter Indometacinbehandlung mit den Ergebnissen ohne Indometacin aus der randomisierten Studie verglichen werden. Der Vergleich Placebo versus Placebo plus Indometacin erbringt keine auffälligen Unterschiede im pH-Verhalten bei den Probanden 3 und 4: Während bei Proband 3 die pH-Werte unter Placebo etwas niedriger lagen als unter der Kombination von Placebo und Indometacin, so galt für Proband 4 genau das Gegenteil (vergleiche Abb. 18 und 19). Bei Proband 12 kam es unter Indometacin dagegen noch in der Vorphase etwa bei Minute 100 zu einem schnellen pH-Anstieg und einem einstündigen Plateau der pH-Werte bei pH 6,5, bevor die pH-Werte im Verlauf einer weiteren Stunde undulierend wieder auf das Ausgangsniveau bei pH 2,0 zurückgingen und hier in der dritten Stunde (Minute 240 bis 300) konstant blieben (Placebogabe bei Minute 120). Bei Proband 12 wurde auf eine Abbildung des pH-Verhaltens verzichtet. - Unter Somatostatin plus Indometacin verblieb bei Proband 3 das pH ungehemmt auf Werten zwischen 1,3 und 2,2, während bei ihm Somatostatin allein eine Anhebung des pH auf Werte zwischen 2,5 und 4,8 ab Mitte der zweiten Medikationsstunde bewirkt hatte (Abb. 18 oben). Bei Proband 4 ergaben sich beinahe identische pH-Verläufe unter Somatostatin mit und ohne Indometacingabe (Abb. 19 oben). Proband 12 reagierte unter Indometacinvorbehandlung um etwa eine halbe Stunde verspätet. Der pH-Anstieg erfolgte nicht sofort nach dem Bolus und in einem flacheren, undulierenden Kurvenverlauf. pH-Werte um 6,0 wurden erst eine Stunde verspätet erreicht. Insgesamt war die Magensäure bei Proband 12 auch im weiteren Verlauf unter Indometacin nicht so stark gehemmt wie unter Somatostatin allein.

Die säurehemmende Sekretinwirkung setzte bei Proband 3 unter Indometacinvorbehandlung um etwa eine Stunde (bei Minute 230), bei Proband 4 um etwa zwei Stunden (bei Minute 240) und bei Proband 12 um etwa eine halbe Stunde verspätet ein (Abb. 18 und 19 unten). - Die Somatostatinwirkung wurde also unter Indometacinvorbehandlung bei zwei von drei Probanden um mindestens eine Stunde verzögert bzw. ganz aufgehoben. Der säurehemmende Effekt des Sekretins wurde ebenfalls unter Indometacin zweimal um eine bzw. zwei Stunden hinausgeschoben; einmal war nur ein kurzzeitiger Verzögerungseffekt sichtbar.

Die Konzentrationen des Gastrins im Serum veränderten sich im intraindividuellen Vergleich nicht und blieben gegenüber den Vorversuchen ohne Indometacin beinahe identisch. Wie in der randomisierten Serie bestand also kein Zusammenhang zwischen dem Gastrin im Serum und der guten Säurehemmung bzw. dem verzögerten Eintritt der Hemmwirkung. Auf eine Darstellung der hierbei gemessenen Gastrinkonzentrationen wird im Rahmen dieser Arbeit verzichtet; sie erfolgt ausführlicher in der Folgestudie (130).

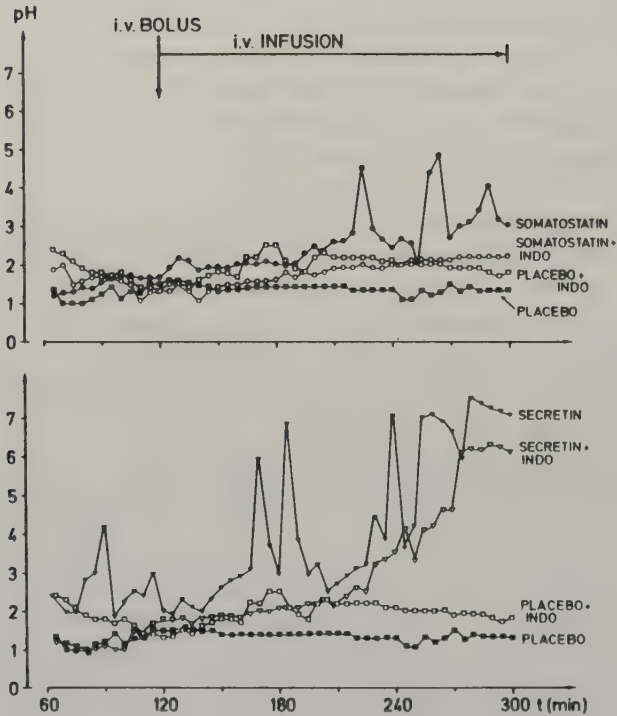


Abb. 18: Einzelverlaufsdarstellung des pH-Verhaltens unter Somatostatin und Sekretin ohne und mit Indometacinvorbehandlung jeweils im Vergleich mit Placebo bei Proband 3. Letzte Indometacingabe (insgesamt 200 mg) bei Minute -30.

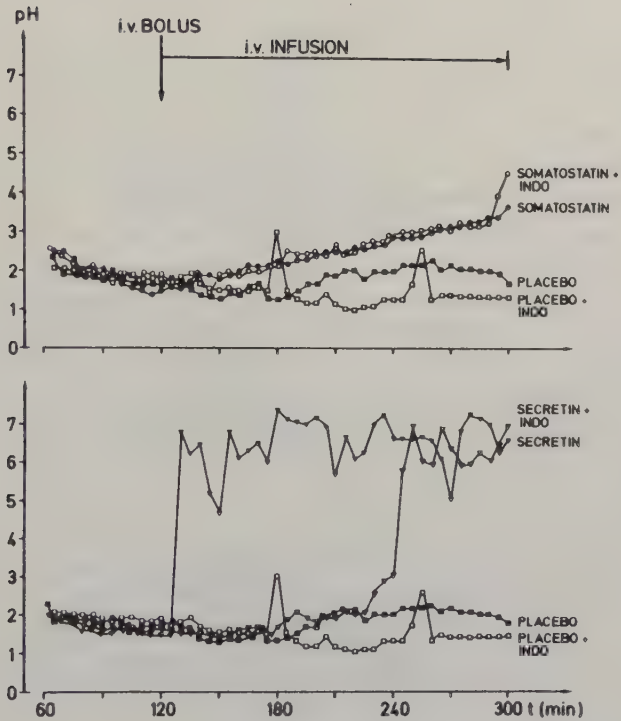


Abb. 19: Einzelverlaufsdarstellung des pH-Verhaltens unter Somatostatin und Sekretin ohne und mit Indometacinvorbehandlung jeweils im Vergleich mit Placebo bei Proband 4. Letzte Indometacingabe (insgesamt 200 mg) bei Minute -30.

5.2. Diurese und Osmolalität

Die Urinausscheidung während der Vorphase (-40 - 120 min) verschob sich unter Indometacinvorbehandlung in sieben der insgesamt neun Pilotversuche mehr oder weniger ausgeprägt hin zur Stundenportion von Minute 60 - 120. Im Vergleich zu den Vorversuchen ohne Indometacin wurde zwischen Minute 0 - 60 sechsmal etwas weniger Urin ausgeschieden und zwischen Minute 60 - 120 viermal zum Teil erheblich mehr (vergleiche Vorphasen der Abb. 20, 21, 22). In der Medikationsphase (Minute 120 - 300) kam es unter Placebo plus Indometacin zu keinen wesentlichen Veränderungen gegenüber Placebo allein, wenn man von der Verschiebung der Volumina bei Proband 4 absieht, der in der zweiten Stunde kein Wasser lassen konnte. Unter Somatostatininfusion lieferten alle drei Probanden, ob mit oder ohne Indometacin, beinahe identische Urinvolumina ab. Während der Sekretinperfusion plus Indometacin kam es bei Proband 4 zu einer Mehrausscheidung in den ersten zwei Stundenfraktionen (Minute 120 - 240), bei Proband 12 geringfügig in allen drei Portionen. Bei Proband 3 erbrachte Indometacin keine Veränderung. In den Abbildungen 20, 21 und 22 sind die Einzelversuche nach Probanden getrennt im Vergleich mit und ohne Indometacin dargestellt.

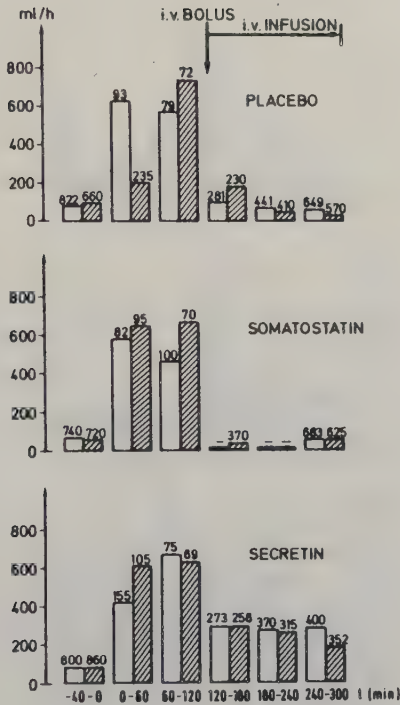


Abb. 20: Einzelverlaufsdarstellung der Urinausscheidung (mval/h) unter Placebo, Somatostatin und Sekretin ohne und mit (schraffierte Säulen) Indometacin-Vorbehandlung jeweils im direkten Vergleich der Stundenportionen bei Proband 3. Zu den jeweiligen Urinvolumina sind die dazugehörigen Osmolalitätswerte im Urin (mosm/kg Wasser) vermerkt.

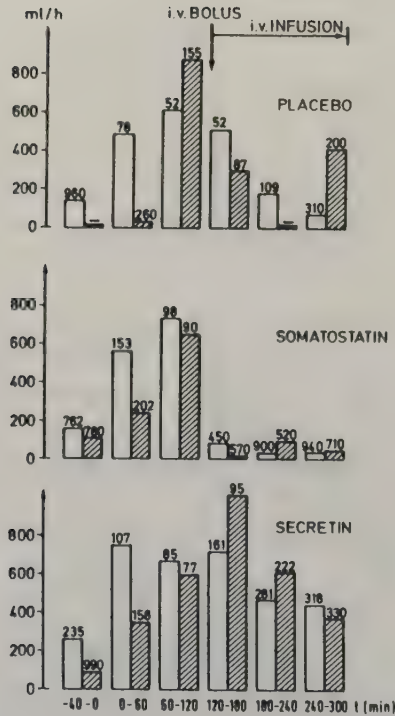


Abb. 21: Einzelverlaufsdarstellung der Urinausscheidung (mval/h) unter Placebo, Somatostatin und Sekretin ohne und mit (schraffierte Säulen) Indometacin-Vorbehandlung jeweils im direkten Vergleich der Stundenportionen bei Proband 4. Zu den jeweiligen Urinvolumina sind die dazugehörigen Osmolalitätswerte im Urin (mosm/kg Wasser) vermerkt.

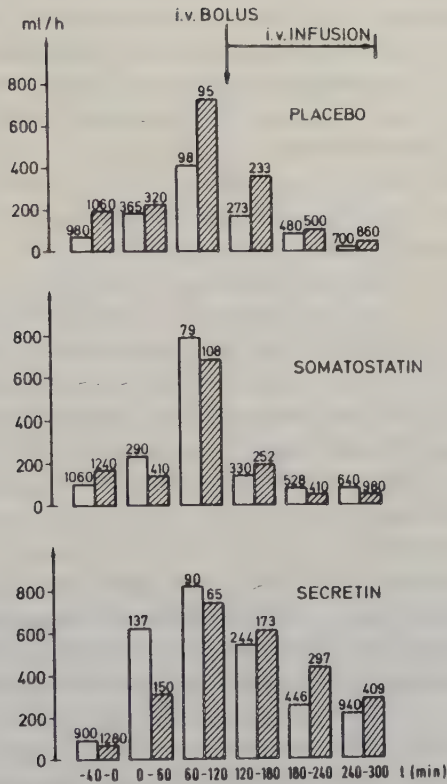


Abb. 22: Einzelverlaufsdarstellung der Urinausscheidung (mval/h) unter Placebo, Somatostatin und Sekretin ohne und mit (schraffierte Säulen) Indometacin-Vorbehandlung jeweils im direkten Vergleich der Stundenportionen bei Proband 12. Zu den jeweiligen Urinvolumina sind die dazugehörigen Osmolalitätswerte im Urin (mosm/kg Wasser) vermerkt.

Die Osmolalität im Urin zeigte in der Gegenüberstellung der Verläufe mit und ohne Indometacin weitgehend das gleiche Verhalten. Bei den oben beschriebenen Verschiebungen und Schwankungen in der Urinausscheidung kam es bei der Osmolalität im Urin ausgleichend zu reziproken Veränderungen: Einer vermehrten Urinausscheidung stand fast immer eine verminderte Osmolalität gegenüber, so daß die Menge der osmotisch wirksamen Ionen im Urin mit und ohne Indometacin etwa gleich blieb.

Abweichend von dieser Regel traten in der Vorlaufphase unter Indometacin bei dem Proband 4 zwischen Minute 0 und 120 und bei Proband 12 zwischen Minute 60 und 120, jeweils *v o r* der Gabe von Placebo, eine höhere Ausscheidung osmotisch wirksamer Ionen auf (vergleiche Diureseverhalten Abb. 20, 21 und 22). Während der Medikationsphase kam es unter Somatostatin plus Indometacin bei Proband 4 nur in der dritten Stunde und bei Proband 12 in der zweiten Stunde zu einem leichten Absinken der Osmolalität gegenüber den Vorversuchen ohne Indometacin, im letzteren Fall jedoch schon in der nächsten Stunde gefolgt von einem Anstieg der Osmolalität im ausgeschiedenen Urin.

Unter Sekretin- plus Indometacingabe läßt sich nur in der dritten Stunde der Medikation bei Proband 3 und bei Proband 12 die Tendenz einer verminderten Ausscheidung von osmotisch wirksamen Ionen im Urin aufzeigen. In die Abbildungen 20, 21 und 22 sind über den jeweiligen Urin-Volumina der Probanden die zugehörigen Meßergebnisse der Osmolalität im Urin als Ziffernangabe integriert.

5.3. Hämoglobin, Hämatokrit und Serumgesamteiweiß

Im Verhalten der Serumparameter Hämoglobin, Hämatokrit und Gesamteiweiß kam es unter der Indometacinvorbehandlung zu den gleichen Ergebnissen wie in der Vorversuchen. So blieben bei den drei Probanden die Konzentrationen unter Placebo und Somatostatin nach der Indometacingabe gleich und stiegen unter Sekretin plus Indometacin in gleicher Weise während der gesamten Medikationsphase an wie unter Sekretin allein.

5.4. Elektrolyte in Serum und Urin

Die Serumelektrolyte Natrium, Kalium und Calcium zeigten unter der Medikation von Placebo, Somatostatin bzw. Sekretin auch nach Indometacinvorbehandlung keine Beeinflussung. Das stimmt mit den Ergebnissen der Vorversuche ohne Indometacin überein.

Während das Serumphosphat mit und ohne Indometacin bei Placebo- und Sekretingabe gleichblieb, war auch hier wie in den Vorversuchen unter Somatostatin ein deutlicher Anstieg der Phosphat-Konzentrationen zu erkennen.

Bei den Urinelektrolyten kam es zu einer verminderten Natriumausscheidung im Verlauf der Vorphase (-40 - 120 min) in sechs der neun Pilotversuche und in der Tendenz zu einer Verschiebung hin zur Stundenportion zwischen Minute 60 und 120. Die drei Vorläufe von Proband 3 zeigten sich weitgehend stabil (vergleiche Tab. 14). Während der Medikation nahm die Natriumausscheidung bei Proband 3 unter Placebo plus Indometacin gegenüber Placebo allein ab, bei den Probanden 4 und 12 blieb sie, abgesehen von Schwankungen, insgesamt etwa gleich.

Tab.14: Natrium im Urin (mval/h). Individualdarstellung.

Die Einzelergebnisse der Probanden 3, 4 und 12 aus der randomisierten Studie (ohne Indometacin) sind denen aus der Pilotstudie mit Indometacinvorbehandlung mit Schrägstrich gegenübergestellt (ohne/mit Indo). Dritte und letzte Indometacin-gabe (insgesamt 200 mg) zum Zeitpunkt -30 min. Die jeweils ab Minute 120 applizierten Prüfsubstanzen sind in der Reihenfolge Placebo, Somatostatin und Sekretin (von oben) geordnet.

Püfsubstanzen	0'-60'	60'-120'	120'-180'	180'-240'	240'-300'	
P L A C E B O	Prob. 3	12.0/ 7.0	8.0/11.8	3.7/ 1.8	5.1/ 1.8	7.5/ 2.2
	Prob. 4	11.1/ 0.9	12.2/21.9	9.7/ 3.8	5.6/ -	5.0/16.0
	Prob.12	9.9/ 3.5	7.4/ 2.9	6.1/ 3.9	6.2/ 4.4	1.3/ 4.9
S O M A T O S T A T I N	Prob. 3	11.0/11.1	11.0/10.1	- / 1.4	- / -	6.6/ 3.8
	Prob. 4	20.2/ 8.2	17.5/11.7	4.2/ 0.3	3.6/ 5.1	5.8/ 7.0
	Prob.12	14.7/ 7.0	15.8/13.1	8.0/ 7.0	9.7/ 5.9	12.6/ 4.8
S E K R E T I N	Prob. 3	13.4/13.4	11.4/ 8.8	26.7/20.0	33.2/22.4	39.2/15.5
	Prob. 4	24.0/ 9.5	15.4/11.4	41.0/32.3	52.2/49.4	54.6/42.2
	Prob.12	10.0/ 8.2	17.3/11.0	44.3/32.3	38.0/47.7	34.0/38.9

Unter Somatostatin plus Indometacin blieben im Vergleich zu den Vorversuchen die ausgeschiedenen Natriummengen bei den Probanden 3 und 4 etwa gleich, lagen jedoch bei Proband 12 etwas tiefer. Unter Sekretin plus Indometacin läßt sich bei den Probanden 3 und 4 ein deutliches Absinken der Natriumausscheidung aufzeigen, bei Proband 12 war sie insgesamt konstant, gegen Ende der Medikationsphase sogar etwas zunehmend (vergleiche Tab. 14).

Die Kaliumausscheidung im Urin veränderte sich unter der Indometacinbehandlung nicht. Abgesehen von leichten Schwankungen läßt sich lediglich bei den Probanden 3 und 12 ein mäßiger Anstieg der Kaliumausscheidung unter Somatostatin plus Indometacin vermerken. Ansonsten ergeben sich fast identische Verläufe.

Die Phosphatausscheidung im Urin erbringt kontroverse Tendenzen bei den drei Probanden. In den Vorphasen (Minute -40 - 120) scheint die Phosphatausscheidung durch Indometacin nicht beeinflußt zu sein; nur Proband 4 schied nach der anfänglich gehemmten Urin- und damit auch Phosphatausscheidung in einem Fall erheblich mehr Phosphat aus.

Sowohl unter Placebo plus Indometacin als auch unter Somatostatin plus Indometacin läßt sich gegenüber den Vorversuchen ohne Indometacin kein eindeutiger Trend bei der Phosphatausscheidung ablesen.

Der Effekt einer Mehrausscheidung von Phosphat unter Sekretin bleibt auch unter Indometacinvorbehandlung erhalten, nur schwächt er sich hier bei den Probanden 3 und 12 etwas ab, beim Probanden 4 dagegen nimmt er noch zu. Die aufgezeigten Effekte lassen sich in der Tabelle 15 im intraindividuellen Vergleich ablesen.

Die Calciumausscheidung im Urin liegt innerhalb der Vorphasen (Minute -40 - 120) unter der Indometacinvorbehandlung in etwa auf dem gleichen Niveau wie in den Vorphasen ohne Indometacin, in fünf der neun Pilotversuche liegt sie etwas niedriger.

Tab.15: Phosphat im Urin (mg/h). Individualdarstellung.

Die Einzelergebnisse der Probanden 3, 4 und 12 aus der randomisierten Studie (ohne Indometacin) sind denen aus der Pilotstudie mit Indometacinvorbehandlung mit Schrägstrich gegenübergestellt (ohne/mit Indo). Dritte und letzte Indometacingabe (insgesamt 200 mg) zum Zeitpunkt -30 min. Die jeweils ab Minute 120 applizierten Prüfsubstanzen sind in der Reihenfolge Placebo, Somatostatin und Sekretin (von oben) geordnet.

Prüfsubstanzen		0'-60'	60'-120'	120'-180'	180'-240'	240'-300'
P L A C E B O	Prob. 3	14/19	17/20	18/16	32/21	49/24
	Prob. 4	31/ 7	36/187	38/10	35/ -	28/111
	Prob.12	37/52	25/56	35/56	37/54	9/48
S O M A T O S T A T I N	Prob. 3	15/11	16/ 8	- / 4	- / -	23/16
	Prob. 4	39/23	37/29	25/ 3	32/38	39/27
	Prob.12	38/35	33/50	29/42	31/48	37/45
S E K R E T I N	Prob. 3	14/14	11/ 9	33/22	57/42	67/38
	Prob. 4	33/34	29/34	51/47	61/67	59/111
	Prob.12	67/26	57/23	76/34	80/60	86/73

Tab.16: Calcium im Urin (mval/h). Individualdarstellung.

Die Einzelergebnisse der Probanden 3, 4 und 12 aus der randomisierten Studie (ohne Indometacin) sind denen aus der Pilotstudie mit Indometacinvorbehandlung mit Schrägstrich gegenübergestellt (ohne/mit Indo). Dritte und letzte Indometacin-gabe (insgesamt 200 mg) zum Zeitpunkt -30 min. Die jeweils ab Minute 120 applizierten Prüfsubstanzen sind in der Reihenfolge Placebo, Somatostatin und Sekretin (von oben) geordnet.

Püfsubstanzen		0'-60'	60'-120'	120'-180'	180'-240'	240'-300'
P L A C E B O	Prob. 3	0.4/0.2	0.7/0.3	0.3/0.2	0.3/0.2	0.5/0.2
	Prob. 4	0.4/0.03	0.3/0.7	0.3/1.3	0.3/ -	0.2/0.7
	Prob.12	0.3/0.1	0.2/0.2	0.3/0.2	0.2/0.2	0.1/0.2
S O M A T O S T A T I N	Prob. 3	0.5/0.4	0.8/0.6	- /0.3	- / -	0.5/0.3
	Prob. 4	0.8/0.6	0.7/0.6	0.4/0.03	0.2/0.3	0.2/0.04
	Prob.12	0.4/0.1	0.4/0.1	0.3/0.1	0.2/0.03	0.2/0.03
S E K R E T I N	Prob. 3	0.5/0.6	0.7/0.6	1.5/1.8	1.6/1.1	1.5/0.9
	Prob. 4	0.6/0.4	0.5/0.5	1.4/1.5	1.1/1.6	1.5/1.6
	Prob.12	0.5/1.3	0.5/0.2	1.7/1.1	1.2/1.3	1.0/1.1

Während der Placebogabe verändert sich die ausgeschiedene Calciummenge auch unter Indometacin nicht wesentlich. Unter Somatostatin bewirkt die Indometacinvorbehandlung bei den Probanden 4 und 12 gegenüber den Vorversuchen eine deutlich verminderte Exkretion, bei Proband 3 bleibt sie gleich. Der sehr ausgeprägte Effekt einer Calciummehrausscheidung unter Sekretin ist, abgesehen von leichten Schwankungen, unter der Indometacinbehandlung nicht verändert (vergleiche die intraindividuelle Gegenüberstellung in Tabelle 16).

5.5. Reninaktivitätsverhalten

Die Indometacinvorbehandlung erbrachte weder in den Vorlaufphasen (Minute -40 - 120) noch während der Medikationsphasen (Minute 120 - 300) eine eindeutige Beeinflussung des Reninverhaltens. Die Individualverläufe bei den drei Probanden sind in den Abbildungen 23, 24 und 25 dargestellt. Während der Placebogabe bleibt die Plasma-reninaktivität (PRA) mit und ohne Indometacin in etwa auf dem Niveau der Vorphasen. Während der Somatostatininfusion liegt die PRA bei Proband 3 unter Indometacinvorbehandlung, ausgehend von einem höheren Niveau, während der gesamten Medikationsphase höher, bei Proband 4 etwas niedriger und bei Proband 12 auf gleicher Höhe. Unter der Sekretinperfusion bleibt auch nach der Indometacinvorbehandlung bei allen drei Probanden der initiale PRA-Anstieg nach dem Bolus erhalten. Eine halbe Stunde nach dem Bolus wird jeweils das basale Niveau wieder erreicht. Indometacin hat auch im weiteren Verlauf keinen modifizierenden Einfluß auf die PRA.

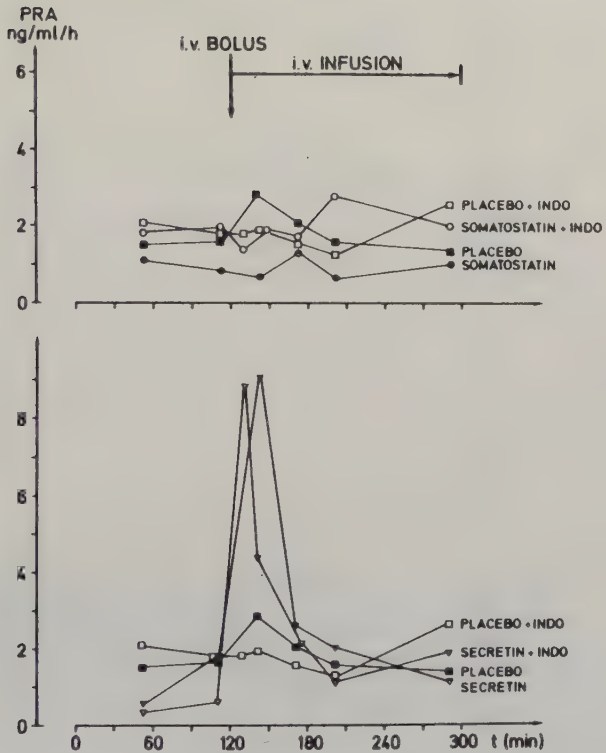


Abb. 23: Einzelverlaufsdarstellung der Plasma-Renin-Aktivität (PRA, ng/ml/h) unter Somatostatin und Sekretin ohne und mit Indometacinvorbehandlung jeweils im Vergleich mit Placebo bei Proband 3. Bei Pilotstudie (+Indo) ein zusätzlicher Meßpunkt bei Minute 130.

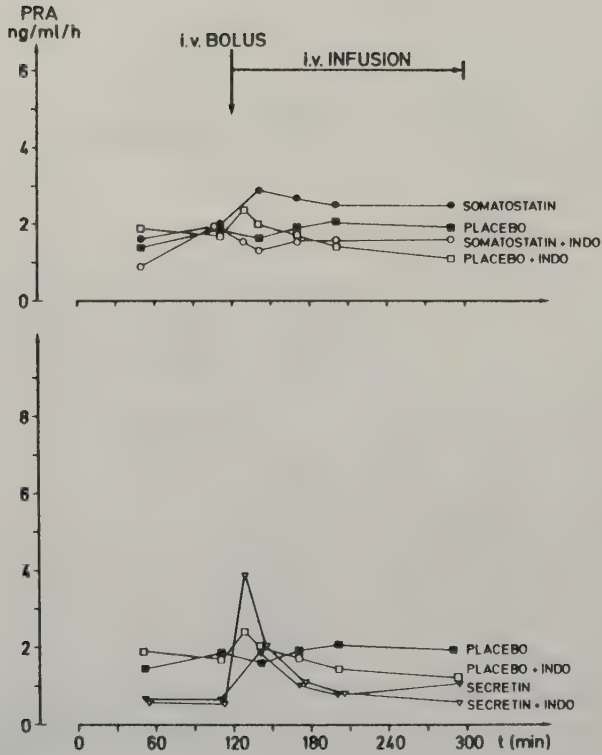


Abb. 24: Einzelverlaufsdarstellung der Plasma-Renin-Aktivität (PRA, ng/ml/h) unter Somatostatin und Sekretin ohne und mit Indometacinvorbehandlung jeweils im Vergleich mit Placebo bei Proband 4. Bei Pilotstudie (+Indo) ein zusätzlicher Meßpunkt bei Minute 130.

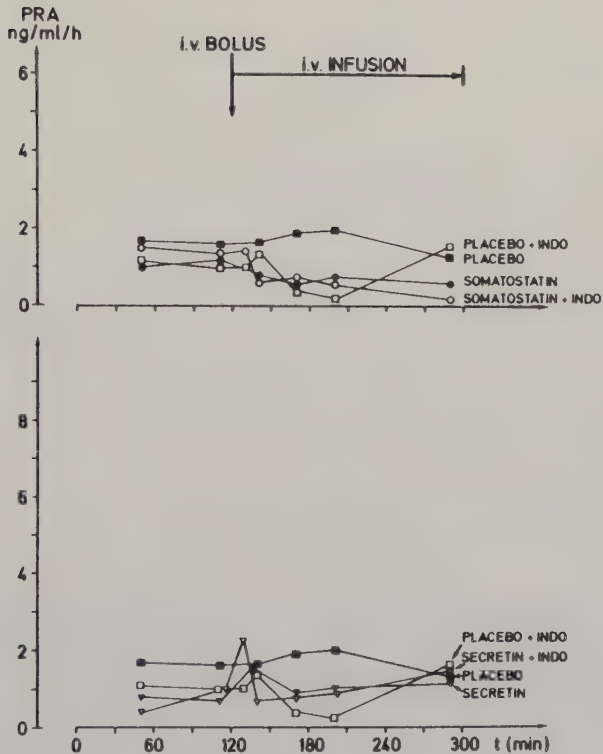


Abb. 25: Einzelverlaufsdarstellung der Plasma-Renin-Aktivität (PRA, ng/ml/h) unter Somatostatin und Sekretin ohne und mit Indometacinvorbehandlung jeweils im Vergleich mit Placebo bei Proband 12. Bei Pilotstudie (+Indo) ein zusätzlicher Meßpunkt bei Minute 130.

5.6. Subjektive Nebenwirkungen

Die dreimalige Einnahme der Indometacintabletten pro Versuch wurde von allen drei Probanden gut toleriert. Lediglich nach der Einnahme von 50 mg Indometacin morgens um 6 Uhr auf nüchternen Magen klagten der Proband 4 zweimal über leichten Schwindel bzw. Benommenheit und der Proband 12 einmal über ein leichtes Druckgefühl in der Magen-egend. Die Mitternachtsdosis wurde jeweils mit etwas Joghurt, die Indometacintablette zu Versuchsbeginn mit reichlich Tee (Wasserbelastung) eingenommen und gaben keinen Anlaß zu irgendwelchen subjektiven Beschwerden.

Die typischen subjektiven Nebenwirkungen der infundierten Hormone Somatostatin und Sekretin, wie sie in 4.12. beschrieben sind, veränderten sich unter Indometacin nicht. In allen drei Versuchen klagten die Probanden nach der Bolusgabe von Somatostatin kurzzeitig über Übelkeit. Unter Sekretin-Bolus und -Infusion trat bei Proband 4 kurzzeitig ein Hitzegefühl im Kopf auf; ansonsten kamen, auch bei den anderen Probanden, keine Klagen. Über Durchfall wurde nach den Versuchen nicht berichtet (vgl. Tab. 13).

6. DISKUSSION

Methode der kontinuierlichen pH-Metrie.

Bei den unter basalen Bedingungen durchgeführten intra-gastrischen Aziditätsstudien mit Somatostatin, Sekretin und Placebo haben wir uns für die kontinuierliche pH-Metrie mittels Miniatur-Glaselektrode und einem angeschlossenen System aus pH-Meter und pH-Schreiber entschieden (vgl. Methodik 3.2.1. bis 3.2.4.). Die Vorteile dieser Methode gegenüber der herkömmlichen Aspirationstechnik liegen nach Fimmel et al. (59) u.a. darin, daß sich durch die kontinuierlichen pH-Messungen ein detailliertes Profil der Magenazidität ergibt und sich auch bei sehr geringen Säuremengen, z.B. unter pharmakologischen Effekten einer antisekretorischen Therapie, zuverlässig das pH-Verhalten ermitteln läßt. Darüberhinaus vermeidet diese Methode eine direkte Beeinflussung der Messung, wie dies auf eine Entnahme von Magensäureproben zutrifft (183), oder eine indirekte durch Stimulation eines duodenogastralen Refluxes oder Provokation einer erhöhten Sekretion (57). Nach unserer Erfahrung ist die pH-Messung mittels Miniatur-Glaselektrode für die Probanden ausgesprochen schonend, was auch von Etienne et al. (56) bestätigt wurde. So wurden die im Durchmesser nur 3 mm starken und flexiblen Sonden transnasal gelegt, nach Kontrolle in Durchleuchtung am Nasenrücken fixiert und hinter dem Ohr vorbeigeführt. Die Probanden konnten außerdem bequem sitzen und mußten also keine zwanghafte Rechts-Seitenlage einnehmen, wie dies während der intragastralen Titration über mehrere Stunden notwendig ist. Alle bekundeten, daß sie sich in ihrem Bewegungsspielraum beim Sitzen nicht sonderlich eingeengt fühlten. Wir hatten also den Faktor "Streß" für die Probanden auf ein unausweichliches Maß reduziert. Dies erlaubte beinahe immer eine schnelle, komplikationslose Adaptation sowie eine pH-Überwachung unter basalen Bedingungen.

Nach unseren Ergebnissen ist das pH-Monitoring sehr gut reproduzierbar: Zum einen ergaben sich in der einstündigen

Vorphase ohne Medikation (Minute 60 bis 120) keine statistischen Unterschiede im pH-Verhalten der drei Gruppen v o r Placebo-, Somatostatin- bzw. Sekretingabe - und zwar sowohl bei der Berechnung mit der Varianzanalyse als auch mit dem Wilcoxon-Paartest. Zum anderen konnte in einer Folgestudie von Londong et al. (130) gezeigt werden, daß über einen vierstündigen Verlauf ein Placebo-vergleich bei neun Probanden an zwei verschiedenen Tagen keine Unterschiede im basalen pH-Verhalten erbringt. Diese sehr gute Reproduzierbarkeit belegen auch die kürzlich erschienen Studien von Fimmel et al. (59) und Etienne et al. (56) mit 24-stündiger pH-Metrie (unter Placebo) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im intraindividuellen Vergleich; dabei trat außerdem keine Elektrodendrift auf (Drift immer kleiner als 0.1 pH-Einheiten bei Kontrolle der Eichung nach Beendigung eines Versuches). Es bestand eine enge Korrelation zwischen den angezeigten pH-Werten der Miniaturelektrode und pH-Kontrollen aus gleichzeitig aspirierten Magensaftproben.- Die Methode der kontinuierlichen pH-Messung mittels Miniatur-Glaselektrode vereinigt also in sich eine gute Reproduzierbarkeit und Präzision sowie einfache Handhabung und gute Tolerierung bei den Testpersonen.

Bei der Sondenlage hatten wir die korrekte Position der radiologisch kontrollierten Sondenspitze bei straffem Sondenkabel am Übergang zwischen Korpus und Antrum definiert. Retrospektiv erscheint uns diese Position der Glaselektrode relativ anfällig zu sein für gehäufte gastroduodenale Refluxes, die - auf das Antrum beschränkt- kurzzeitig eine völlige Neutralisierung in der Umgebung der pH-Glaselektrode ergeben und damit fälschlicherweise eine Säureneutralisierung für den gesamten Magen aufzeichnen. Fimmel et al. (59) konnten zwar nachweisen, daß sich unter Fastenbedingungen die pH-Werte im Mittel (de logarithmierte Wasserstoffionenaktivität) zwischen Fundus und Antrum nicht unterscheiden. Wir würden jedoch werden bei Folgeuntersuchungen die Glaselektrode etwas höher, d.h. ins mittlere Korpus oder an an den Fundus-Corpus-Übergang

plazieren.

Intragastrisches pH-Verhalten unter Sekretin und Somatostatin.

Die intragastrischen pH-Werte stiegen sowohl unter Somatostatin als auch unter Sekretin etwa eine halbe Stunde nach Infusionsbeginn bis zum Versuchsende signifikant gegenüber Placebo an und erreichten ein medianes pH-Niveau um 6.0 in der dritten Stunde (vgl. Abb. 6). Das mediane pH unter Placebo blieb bei pH 1.5, wie dies auch von Shiratori et al. (193) berichtet worden war. Somatostatin und Sekretin unterschieden sich in ihrer Wirkung auf das intragastrische pH nicht. Dies bestätigt auch die Varianzanalyse: Schon im ersten Stundenintervall nach Mediaktionsbeginn ist der pH-Anstieg unter beiden Medikationen signifikant, und Somatostatin unterscheidet sich nicht von Sekretin; lediglich unter Sekretin zeichnet sich ein etwas steilerer pH-Anstieg ab.

Interessant ist der Vergleich mit den Ergebnissen einer früheren Säuresekretionsstudie von Mühlbauer (143) und Londong et al. (129), die mit Hilfe der peptonstimulierten, intragastralen Titration nach Fordtran und Walsh (61) an neun gesunden Probanden durchgeführt wurde. Dabei bewirkten Somatostatin und Sekretin eine signifikante Abnahme der intragastrischen Säureproduktion innerhalb einer halben Stunde nach Infusionsbeginn. Somatostatin zeigte allerdings bei gleicher Dosierung ($3.5 \mu\text{g/kg/h} = 250 \mu\text{g/h}$ bei 72 kg schweren Probanden) unter den Bedingungen der peptonstimulierten Sekretion eine stärker suppressierende Wirkung als Sekretin (0.5 KE/kg/h); dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Diese leichten Vorteile einmal von Sekretin bei pH-Metrie, das andere Mal von Somatostatin bei der Peptonstimulation, in Bezug auf die Säuresupprimierung scheinen jedoch mitbedingt durch die Schwankungsbreite biologischer Messungen an kleinen Probandenkollektiven, so daß man von einer vergleichbar starken Säurehemmung beider Substanzen beim Menschen ausgehen kann.

Nach Priebe und Skillman (159) sind die Entstehung von Streßläsionen an der Magenmukosa direkt korreliert mit der Säuresekretion und dem intragastrischen pH. Die Autoren schlagen vor, beim schwerkranken Patienten das intragastrale pH auf Werte über 3.5 anzuheben, was heute allgemein als unterer Schwellenwert für eine erfolgreiche Streßulkusprophylaxe in der Intensivmedizin angesehen wird.

Nach Green et al. (74) sind alle Teilabläufe der Gerinnung unterhalb eines pH von 6.8 bereits pathologisch verändert. Ab pH 6.4 ist die Plättchenaggregation um die Hälfte reduziert; ab pH 5.4 ist sie ebenso wie die Plasmakoagulation ganz aufgehoben. Schon gebildete Plättchenaggregate lösen sich unter leicht saurem pH wieder auf (74). Ross et al. (171) konnten im Tierexperiment zeigen, daß in der vor Säure schützenden intragastralen Mukusschicht der pH-Gradient abfällt bei einem intragastrischen pH unterhalb 1.5 und daß dieser pH-Gradient unterhalb eines intraluminalen pH von 1.2 völlig aufgehoben wird. Danach ist die Mukosa schutzlos der erodierenden Säurewirkung ausgesetzt.

Die Ergebnisse der Studie von Priebe und Skillman waren auch für uns der Anlaß, im Abschnitt 4.2.2. beim interindividuellen Vergleich der pH-Verläufe die Grenze zwischen schwacher und mittelgradiger Hemmung bei pH 3.5 zu wählen. Innerhalb der dreistündigen Medikation waren unter Somatostatin bei vier und unter Sekretin bei zwei Probanden eine solch schwache Hemmung zu verzeichnen; jedoch hatten dabei alle Kurvenverläufe am Ende einer jeden Versuchsperiode die Tendenz eines weiteren Anstiegs. Alle anderen Kurven hatten bereits ein neutrales pH erreicht oder bewegten sich darauf zu. In unserer histogrammischen Auswertung, d.h.: beim Auftragen aller pH-Werte der 36 Einzelkurven entsprechend ihrer Häufigkeit innerhalb bestimmter pH-Intervalle, waren in der dritten Stunde der Medikation unter Somatostatin 68 % und unter Sekretin 76 % aller pH-Werte im Bereich über pH 3.5 gelegen. Über pH 5.0 lagen unter Somatostatin 54 % und unter Sekretin 62 %

aller Meßwerte in der dritten Stunde (vgl. Abb. 7). Die nach Green et al. (74) zu fordernde Anhebung des intragastrischen pH auf Werte um pH 7 konnte unter den von uns getesteten Bedingungen weder von Sekretin noch von Somatostatin erreicht werden. Das mediane pH lag während der letzten Medikationsstunde um pH 6. Aufgrund der zeitlich begrenzten Untersuchungsdauer geben unsere Daten keinen Aufschluß über das intragastrische pH nach mindestens zweitägiger Therapie mit Sekretin und Somatostatin, wie sie bei der akuten oberen gastrointestinalen Blutung durchgeführt wird. Die ersten Studien (16, 19, 172, 217; 41, 97, 98, 99, 123) sprechen für eine Effektivität beider Pharmaka bei dieser Indikation. Dies könnte bedeuten, daß die von Green et al. (74) in vitro festgelegten intragastrischen pH-Werte in vivo nicht relevant sind oder unter längerer intravenöser Infusionsdauer tatsächlich erreicht werden.

Serumgastrinverhalten.

Unsere Untersuchungen des Serumgastrinverhaltens haben wir unter basalen Bedingungen synchron zur intragastrischen pH-Metrie durchgeführt. Dabei unterschieden sich die Serumgastrinwerte während der dreistündigen Medikation weder unter Somatostatin noch unter Sekretin signifikant gegenüber den Ergebnissen unter Placebo. Die mittleren Gastrinkonzentrationen lagen unter allen drei Medikationen auf basalen Werten zwischen 10 und 15 pq/ml (vgl. Abb. 8). Somit bestand keine Korrelation zwischen der guten Hemmung der H^+ -Ionensekretion und den gleichzeitig gemessenen Gastrinwerten unter Sekretin und Somatostatin. Bei den Untersuchungen von Mühlbauer (143) und von Londong et al. (129) konnte im Gegensatz dazu unter den Bedingungen der Peptonstimulation eine gute Korrelation zwischen Hemmung der stimulierten Serumgastrinfreisetzung und Hemmung der stimulierten Säuresekretion durch Sekretin und Somatostatin nachgewiesen werden. Die Validität des verwendeten Gastrinradioimmunassays konnte von Londong et al. gezeigt werden (127).

Neben der Stimulation mit Pepton werden noch andere Stimuli wie ein standardisiertes Frühstück oder eine Proteinmahlzeit (z.B. Steaks), pharmakologische Methoden wie Histamin- und Pentagastrinstimulierung, Nervus vagus-Reizung z.B. durch Scheinfütterung und - dem Tierversuch vorbehalten - verschiedene Streß-, Immobilisations- sowie Magendistensionsmodelle verwendet. Bei diesen verschiedenen Stimulationsmethoden wird der Säure- und Gastrinsekretionsablauf am Magen an einem oder mehreren physiologischen Angriffspunkten stimuliert. Da eine Sekretin- oder Somatostatinbehandlung nur bei Patienten unter Nulldiät durchgeführt wird, haben wir in den beiden vorgelegten Studien auf eine Säure- und Gastrinstimulation verzichtet. Unsere Ergebnisse der unveränderten Gastrinkonzentrationen während Sekretingabe unter basalen Bedingungen stimmen überein mit denen von Dalton et al. (42). Diese Arbeitsgruppe stellte darüberhinaus in einem Vergleich zwischen pankreas-insuffizienten Patienten und Normalpersonen eine vergleichbar gute Säurehemmung durch Sekretin fest und schloß daraus, daß der duodenogastrale Reflux von alkalischem Pankreassaft bei der Säurehemmung unter Sekretin wohl keine bedeutende Rolle spiele (42). Diese Annahme steht allerdings im Widerspruch zur heutigen Auffassung der Säurehemmung unter Sekretin (19). Am Modell der stimulierten Säure- und Gastrinproduktion konnten Dalton et al. (42) mit einer Testmahlzeit ebenso wie andere Gruppen mit Proteinmahlzeit (210) bzw. Pentagastrinstimulation (32) eine klare Korrelation zwischen Abfall des Gastrins und Abfall der intragastrischen Säureproduktion unter Sekretin nachweisen.

Bei der Wirkung von Somatostatin auf das Serumgastrin wurden von Raptis et al. (161) eine Hemmung sowohl unter basalen wie auch unter stimulierten Bedingungen beobachtet. Am stimulierten Gastrin konnte der Hemmeffekt von Somatostatin von Bloom et al. (23), Konturek et al. (110), Phillip et al. (155) und Loud et al. (131) bestätigt werden. Unter basalen Bedingungen ließ sich jedoch ein hemmender Einfluß von Somatostatin nicht mehr reproduzie-

ren. Vielmehr zeigten Vatn et al. (214) beim Menschen und Lin et al. (124) beim Hund, daß, wie bei unseren Ergebnissen, eine gute Säurehemmung durch Somatostatin unter Basalbedingungen mit unveränderten Gastrinkonzentrationen im Serum verbunden war, und daß die Säurehemmung unter Somatostatin nicht mit einer Serumgastrinvermittlung erklärt werden kann (124). Als weiteren Aspekt fügten Loud et al. (131) kürzlich hinzu, daß unter sehr niedriger Somatostatindosierung auch bei stimulierten Bedingungen eine signifikante Säurehemmung ohne Gastrinbeeinflussung gemessen wurde und eine signifikante Gastrinerniedrigung erst mit einer Somatostatindosis von 25 % der klinisch üblichen Menge auftrat.

Rezeptormodell der Parietalzelle.

Die Verschiedenheit der potentiellen Wirkungen von Somatostatin und von Sekretin am intakten Organismus und die stattliche Anzahl von chemischen Regulatoren, die das Säure- und Gastrinverhalten beeinflussen, machen es wünschenswert, die Komplexität der Säureregulation durch in vitro-Untersuchungen an geeigneten Modellen näher zu beleuchten. Die Arbeitsgruppe um Soll und Yamada konnte an isolierten Fundusmukosazellen des Hundes zeigen, daß sich an der Parietalzelle Rezeptoren für Histamin, Acetylcholin und Gastrin befinden (197). Der stimulierende Histamineffekt war durch H-2-Blockade, die Acetylcholinwirkung durch Atropin hemmbar (237). Die Gastrinrezeptoren an den Parietalzellen wurden durch radioaktive Markierung nach Parietalzellanreicherung belegt (198).

Als Mechanismus der Parietalzellaktivierung konnte beim Histamin eine Erhöhung der cAMP-Produktion, bei den cholinergen Agonisten (z.B. Acetylcholin, Bethanechol, Carbachol) ein erhöhter Calciumeinstrom von extrazellulär in die Zelle gefunden werden. Dieser letztgenannte Calciumeinstrom in die Zelle wird nach Pace und Tarwin (153) durch Somatostatin aufgrund einer Permeabilitätsänderung für Calcium blockiert und könnte ein Schlüssel für

die Erklärung der Somatostatinwirkung auf molekularer Ebene sein. Nach Soll et al. (199) und Yamada et al. (237) sind somatostatin-like-immunoreaktivität (SLI)-enthaltende Zellen durch adrenerge Agonisten, Gastrin und cAMP stimulierbar, - Gastrin + Epinephrin sowie Gastrin + cAMP potenzieren diesen Effekt - und durch cholinerge Agonisten hemmbar. Daraus wird gefolgert, daß Muskarin- und Gastrinrezeptoren in der Fundusmukosa des Hundes die Ausschüttung eines lokalen Transmitters, Somatostatin, modulieren (197). Obwohl die physiologische Bedeutung dieser Rezeptoren bis heute unbekannt ist, könnte der stimulierende Effekt von Gastrin auf die SLI-Zelle einen negativen Feedback-Mechanismus aktivieren (197). Einen positiven cholinergen "Grundtonus" vorausgesetzt, könnte ein verstärkter cholinergischer Druck die Gastrinstimulation der Parietalzelle erhöhen und gleichzeitig den stimulierenden Effekt des Gastrins auf die Freisetzung von Somatostatin hemmen, was die komplementären Einflüsse von Gastrin hin zur stimulierenden Seite verschieben würde. Andererseits könnten cholinerge Antagonisten die Gastrinwirkung hemmen - nicht nur durch Beseitigung der Acetylcholinerrhöhung an der Parietalzelle, sondern auch durch Beseitigung des dämpfenden Effektes von Acetylcholin auf die Gastrinwirkung, die Somatostatinfreisetzung zu erhöhen (197). Dieses noch hypothetische Modell faßt die oben aufgeführten Effekte zusammen. Die Gültigkeit und Anwendbarkeit unter physiologischen Bedingungen am Menschen könnte jedoch allein durch Speziesunterschiede beeinträchtigt sein.

Die Arbeitsgruppe um Makhlof zeigte am Modell des isolierten, vaskulär perfundierten Rattenmagens -in weitgehender Übereinstimmung mit Ergebnissen von Soll et al. (199) und Yamada et al. (237)-, daß die Gastrin- und die Somatostatinsekretion im Antrum durch cholinerge und nicht-cholinerge intramurale Neurone reguliert sind. Somatostatin als Hemmer und Bombesin als Stimulator der Gastrinsekretion könnten die Vermittler von neuronalen Einflüssen auf das Gastrinverhalten sein. Nach Larsson et

al. (117, 118) ist die Somatostatin (D)-Zelle des Antrums mit langen zytoplasmatischen Ausläufern strukturell und funktionell eng mit der Gastrin (G)-Zelle verbunden. Durch intravenöse Applikation von Somatostatin-Antiserum war außerdem ein prompter Gastrinanstieg zu erreichen (178). Daraus wurde geschlossen, daß endogenes Somatostatin eine kontinuierliche Hemmung auf das Gastrin ausübt, und daß zumindest teilweise die Gastrinsekretion durch Beseitigung dieser Hemmung vermittelt sei (136). Andere Autoren berichteten, daß cholinerge Agonisten wie Methacholin (179), Carbachol (138) und Acetylcholin (112) die Gastrinsekretion erhöhen und gleichzeitig entsprechend Somatostatin senken. Diese Effekte waren mit Atropin völlig hemmbar. Somit konnte davon ausgegangen werden, daß der cholinerge Einflußweg die Regulation von Somatostatin innehat und durch die Hemmung des Somatostatins die Gastrinsekretion stimuliert (136).

Bombesin zeigte einen dosisabhängigen, atropin-resistenten Anstieg sowohl der Gastrin- als auch der Somatostatinsekretion und führte nach Zugabe von Somatostatin-Antiserum zu einer maximal stimulierten Gastrinsekretion (52). Bei weiteren Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe am isoliert perfundierten Rattenmagen durch Schubert et al. (185, 186, 187) konnte Bombesin als der wohl verantwortliche Neurotransmitter des nicht-cholinergen Einflusses auf die direkte Stimulierung der Gastrinsekretion identifiziert werden (186).

Chiba et al. (37) konnten den Effekt einer Gastrinstimulation nach Gabe von Somatostatin-Antiserum an isolierten Rattenmukosakulturen, nicht aber an intakten oder isoliert perfundierten Rattenmägen bestätigen. Die partiellen Unterschiede zu den Befunden von Saffouri et al. (178) wurden als wahrscheinlich technisch bedingt erklärt (37). Wolfe et al. (233) reproduzierten kürzlich in Rattenmukosazellkultur den letztgenannten Effekt und die gegensätzlichen hemmenden und stimulierenden cholinergen Wirkungen auf Somatostatin bzw. Gastrin. Holst et al. (83) konnten Effekte wie die unter cholinergen Agonisten

(112) mit elektrischer Stimulation des Nervus vagus am perfundierten Antrum des Schweines erzeugen und erzielten durch intra gastrale Applikation von HCl die dazu gegenteilige Wirkung einer Gastrinerniedrigung und Somatostatin-erhöhung. Die weiter oben beschriebenen Ergebnisse der Gruppen um Soll und Yamada sowie um Makhlof konnten also zum Großteil von anderen Autoren bestätigt werden.

Eine Einflußnahme von hochdosiertem Sekretin auf die endogene Plasmakonzentration von Somatostatin (SLI) wurde von Florholmen et al. (60) am Menschen und von Saffouri et al. (177) am perfundierten Rattenmagen berichtet. An Rattenmukosazellkulturen zeigten Wolfe et al. (234), daß unter Sekretingabe das carbacholstimulierte Gastrin gesenkt werden konnte und hielten eine Somatostatinwirkung für wahrscheinlich, weil dieser Sekretineffekt nach Somatostatin-Antiserum-Zugabe verschwand. Bei den von uns gewählten basalen Versuchsbedingungen hatten klinisch angewendete Dosen von Sekretin keinen modifizierenden Einfluß auf die basalen Somatostatinkonzentrationen; Somatostatin veränderte seinerseits die Sekretkonzentrationen im Plasma ebenfalls nicht (vgl. Abb. 4 und Abb. 5). Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit dem von Florholmen et al. (60), die bei niedrigen Sekretindosen zwischen 0.3 und 1.0 KE/kq/h ebenfalls keine Veränderung der Somatostatin-Plasmakonzentrationen fanden. Die Bioverfügbarkeit der von Florholmen et al. (60) angewendeten Sekretindosen ist gegenüber der von uns gewählten Applikation sicherlich reduziert. Dies geht daraus hervor, daß mit 1 KE/kq/h Sekretin ohne Humanalbuminzusatz ein Plateau der Sekretinplasmakonzentrationen bei 60 pmol/l erreicht wurde (60), während wir mit 0.5 KE/kq/h Sekretin unter Zugabe von 2%igem Humanalbumin gut vergleichbare Plasmakonzentrationen gemessen haben (vgl. Abb. 5).

Anhand dieser Ergebnisse an Mukosazellpräparationen und an vaskulär perfundierten Rattenmägen läßt sich ableiten, daß die Säuresekretion am Magen übergeordnet autonom kontrolliert und lokal wohl durch einen negativen Feedback-Mecha-

nismus zwischen Gastrin und Somatostatin reguliert wird (197). Lokal scheinen cholinerge und nicht-cholinerge intramurale Neurone als Vermittler für die Gastrin- und Somatostatinsekretion eingeschaltet zu sein, wobei der cholinerge Einfluß Somatostatin hemmt und Gastrin stimuliert, jedoch der nicht-cholinerge Einfluß die Gastrinsekretion direkt stimuliert (136). Diese Modelle haben die Vorstellungen über den physiologischen Ablauf der Säuresekretion am Magen erweitert. Es bleibt jedoch abzuwarten, ob sich die gezeigten Abläufe aus in vitro- und Tierexperimenten auf den Menschen uneingeschränkt übertragen lassen. Ein kontinuierlich bestehender Hemmdruck von endogenem Somatostatin auf das basale Gastrin wie er von Makhlof (136) postuliert wird, der sich durch exogen zugeführtes Somatostatin nicht weiter verstärken läßt, könnte jedoch unsere Ergebnisse und die von Mühlbauer (143) aus unserem Labor plausibel machen, wonach das basale Gastrin durch pharmakologische Dosen von Somatostatin nicht verändert, das stimulierte Gastrin aber signifikant gehemmt wird; denn durch die Stimulation kommt es auch zu einem erhöhten cholinergen Druck, der wiederum das endogene Somatostatin hemmt und damit den Hemmdruck auf das Gastrin beseitigt. Eine Supprimierung von Gastrin ist entsprechend dem Modell von Makhlof (136) dann nur wieder mit pharmakologischen Dosen von Somatostatin möglich.

Einwirkungen auf das cAMP-System der Parietalzelle.

Die histaminsensitive Adenylat-Cyclase ist nach Ruoff und Becker (173) in den Parietalzellen des menschlichen Magenfundus lokalisiert. Sie hat bei intakten Schleimhautverhältnissen unter Histaminstimulation eine säuresekreterische, über eine Produktionserhöhung von c-AMP an der Parietalzelle vermittelte Wirkung (175). Säurehemmende Substanzen wie Sekretin, Somatostatin und Prostaglandin E-2, so berichten Becker und Ruoff (17), stimulieren die Adenylat-Cyclase in sehr niedrigen Dosierungen und hemmen sie in höheren nanomolaren Konzentrationen.

Wollin et al. (235) konnten eine cAMP-Produktionserhöhung unter Sekretin mittels Separatortechnik an Rattenmukosazellen auf die Hauptzellen lokalisieren (Pepsinogengehalt). An Magendrüsen der Ratte konnten Gespach et al. (68) diesen Effekt ebenso reproduzieren wie Dupont et al. (51) an Korpus- und Antrumdrüsen des Menschen. Auf die Parietalzellfunktion des Menschen hat Sekretin dagegen nach Ruoff und Becker (173) via cAMP-Erniedrigung eine hemmende Wirkung.

Dieser Hemmeffekt trifft nach den gleichen Autoren (173) und nach Gespach et al. (69) an der Parietalzelle auch für Somatostatin zu und zwar in selektiver und nicht-kompetitiver Weise. Ebenso hemmt Somatostatin die unter VIP (Vasoaktives intestinales Polypeptid) maximal stimulierte cAMP-Produktion von wachstumshormonproduzierenden Tumorzellen (48), was rezeptorvermittelt scheint (106), und beläßt das basale cAMP unverändert (48). Da jedoch auch die basale Hormonsekretion (zum Beispiel bei Prolaktin) durch Somatostatin vermindert wird, schlußfolgern dieselben Autoren (49), daß die Regulation der basalen Hormonsekretion durch Somatostatin über einen von den intrazellulären cAMP-Konzentrationen unabhängigen Weg geschieht. Ein basal unverändertes cAMP unter Somatostatin fanden auch Reisine und Axelrod (165) an Tumorzellen der Maus. Boige et al. (27) wiesen beim Menschen einen Hemmeffekt unter Somatostatin nach adrenerger Stimulierung, nicht jedoch unter VIP- oder Histaminstimulation nach; diese Befunde stehen damit im Widerspruch mit oben genannten Ergebnissen (69, 48).

Zusammenfassend könnte die Säurehemmung unter Sekretin und Somatostatin zumindest partiell über einen Einfluß auf die histaminsensitive Adenylat-Cyclase und das cAMP-System erklärt werden. Allerdings ist nach Becker und Ruoff unklar, ob die Adenylat-Cyclase überhaupt irgendeine Bedeutung für die Säuresekretion hat (17).

Prostaglandinvermittlung der Somatostatin- und Sekretinwirkung?

Der Frage, ob die Wirkungen von Sekretin und Somatostatin am Magen prostaglandinvermittelt sind, gingen wir in der weiterführenden Pilotstudie nach. Insbesondere das Reninverhalten unter Sekretin (vgl. Abb. 17) ließ enge Parallelen mit prostaglandinvermittelten Effekten starker Diuretika erkennen. Außerdem waren prostaglandinähnliche Wirkungen von Somatostatin und Sekretin z.B. auf das cAMP-System aus der Literatur bekannt (17). Indometacin, ein Indolessigsäurederivat, ist ein potenter Hemmer der Cyclooxygenase und damit der Prostaglandinsynthese. Nach einer Indometacinvorbehandlung von insgesamt 200 mg (innerhalb von neun Stunden, mit der letzten der drei Tabletteneinnahmen zu Beginn des jeweiligen Versuchs und damit ca. zweieinhalb Stunden vor Einsetzen der Medikation), haben wir bei sonst gleichbleibendem Versuchsablauf wiederum kontinuierlich das intragastrische pH-Verhalten aufgezeichnet. Sowohl unter Sekretin als auch unter Somatostatin war im Vergleich zu den Vorversuchen ohne Indometacin die Säurehemmung deutlich verzögert. Da Indometacin ungefähr innerhalb ein bis drei Stunden nach oraler Applikation sein Wirkmaximum erreicht und eine Halbwertszeit von etwa zwei bis drei Stunden hat (114), könnte der Wiedereintritt der Sekretin- bzw. Somatostatinwirkung gegen Ende der Medikationsphasen theoretisch mit einem Nachlassen des hemmenden Indometacineinflusses erklärt werden. Dies können wir jedoch nicht sichern, da die Indometacinkonzentrationen im Serum nicht gemessen wurden.

Das basale pH-Verhalten war nach unseren Ergebnissen unter Indometacinvorbehandlung versus Placebo nicht eindeutig beeinflusst und stimmt damit überein mit Beobachtungen von Winship und Bernhard (232). Levine und Schwartzel (121) berichteten kürzlich von einer Zunahme der basalen Säuresekretion unter Indometacin. Hierin liegt jedoch nicht unbedingt ein Widerspruch, da ein Anstieg der Säuresekretion nicht gleichbedeutend sein muß mit einem Absinken des

intraaestralen pH. Somit könnte der säurehemmende Effekt von Sekretin und Somatostatin am Menschen zumindest partiell prostaglandinvermittelt sein. Diese Ergebnisse an einer sehr kleinen Probandenzahl sind inzwischen in der Folgestudie von Londong et al. (130) bestätigt worden. Das Serumgastrin war dabei ebenfalls weder ohne noch mit Indometacinvorbehandlung verändert.

Tendenziell stimmen unsere Beobachtungen am Menschen überein mit einer kürzlich veröffentlichten Arbeit von Ligumsky et al. (122), die am isolierten, vakulär perfundierten Rattenmagen nachweisen konnten, daß die vorher beobachtete Hemmung der cholinerg stimulierten Säure durch Somatostatin nach einer Indometacinvorbehandlung wieder völlig aufgehoben wurde. Somatostatin hatte per se keinen stimulierenden Effekt auf die Prostaglandinausschüttung, führte aber nach Stimulation mit Carbachol zu einer potenzierten Prostaglandinausschüttung. Daraus wurde gefolgert, daß am denervierten Rattenmagen ein gewisser vagaler Restonus für einen Somatostatineffekt auf die Prostaglandine vorhanden sein muß (122). Der potenzierende Effekt von Somatostatin auf die Prostaglandinausschüttung konnte durch Atropin vollständig gehemmt werden und scheint deshalb über eine Aktivierung von Muskarinrezeptoren zu funktionieren. Indometacin schwächte die Potenzierung um ca. 80 % ab (122). Aus diesen Ergebnissen schlossen Ligumsky et al. (122), daß die Somatostatinwirkung auf die Magensekretion durch endogene Prostaglandine vermittelt ist. Darüberhinaus lassen jüngste Ergebnisse von Schusdziarra et al. (190) und Saffouri et al. (179) den Schluß zu, daß Prostaglandin E-2 seinerseits das Somatostatin im Plasma (SLI) erhöht und eine Prostaglandinausschüttung möglicherweise die Säurehemmung von Somatostatin weiter verstärkt (122).

Alino et al. (58) erhärteten kürzlich die These der prostaglandinvermittelten Somatostatinwirkung, indem sie an Ratten zeigten, daß sich die Hemmung der basalen und der pentagastrinstimulierten Säuresekretion unter Somato-

statin nach Indometacinvorbehandlung deutlich abschwächte und die histaminstimulierte Säure von Somatostatin überhaupt nicht mehr reduziert werden konnte. Sie schlossen daraus, daß bei der antisekretorischen Wirkung von Somatostatin an basaler und pentagastrinstimulierter Säure endogene Prostaglandine wohl nur zum Teil, an der histaminstimulierten Säure aber wohl hauptsächlich die Vermittler sind (3).- Ob die Sekretinwirkung am Magen prostaglandinvermittelt ist, wurde - soweit uns bekannt ist - bisher nicht untersucht. Lediglich Homma und Malik (84) konnten am Pankreas unter Indometacin das Verschwinden eines vorher beobachteten Sekretineffektes nachweisen; Sekretin hatte - wie die Prostaglandinanaloga F-2a und D-2 - einen biphasischen Effekt auf die Pankreasdurchblutung mit initialer Vasokonstriktion und anschließender Vasodilatation. Homma und Malik schlossen daraus, daß Prostaglandine an der sekretin-induzierten Vasoregulation des Pankreas beteiligt sind.

Prostaglandine sind seit den Arbeiten von Robert (167) als eher schwache Säurehemmer am Magen bekannt. Classen et al. (39) konnten dies als erste beim Menschen nachweisen. Major und Scholes (135) zeigten, daß Prostaglandin E-2 die histaminstimulierte cAMP-Produktion hemmt, was von einer Reihe von Autoren (165, 196, 17, 173) bestätigt werden konnte. Soll (196) verwies in Anlehnung an Major und Scholes (135) darauf, daß sich der hemmende Effekt der Prostaglandine auf die histaminaktivierte Adenylat-Cyclase bei niedrigen Prostaglandinkonzentrationen abspielt und möglicherweise den physiologischen Mechanismus darstellt, bei dem die Säure durch Prostaglandine gehemmt wird (196). Der ebenfalls beobachtete Prostaglandineffekt einer Stimulierung der cAMP-Produktion bei Konzentrationen, wie sie in vivo auch in extremen Situationen nicht vorkommen (134), dürfte nach den Untersuchungen von Wollin et al. (235) und Soll (196) auf Nicht-Parietalzellen beschränkt und ein pharmakologischer Effekt sein.

Prostaglandine hemmen also die histaminsensitive Adenylat-

Cyclase, die nach Ruoff et al. (174) spezifisch über H-2-Rezeptoren aktiviert wird, und hemmen damit auch die cAMP-Produktion und die Säureproduktion an der Parietalzelle. Die gleichen Effekte sind auch für Sekretin und Somatostatin beschrieben, wobei in einigen Berichten der schlüssige Beweis erbracht werden konnte, daß diese Effekte unter Prostaglandinsynthesehemmung verschwanden und somit zumindest teilweise prostaglandinvermittelt sein könnten (3, 122, 130). Für die unterschiedlich ausgeprägte Hemmwirkung von Indometacin, und daraus abgeleitet möglicherweise der unterschiedliche Grad einer Prostaglandinvermittlung, könnten Speziesunterschiede eine wichtige Rolle spielen.

Blutstillende Wirkung von Sekretin und Somatostatin?

Warum Sekretin und Somatostatin einen günstigen Einfluß auf die Blutstillung am Magen haben sollen, ist bis heute nicht klar. Die alleinige Säuresekreteionshemmung dürfte jedoch nicht die Hauptrolle spielen; denn in einer ganzen Reihe von Untersuchungen konnte die therapeutische Überlegenheit von Sekretin (172, 19) und Somatostatin (99, 123, 41) gegenüber potenten H-2-Rezeptor-Blockern wie Cimetidin und Ranitidin bei Blutungen aus Ulzera und Erosionen nachgewiesen werden.

Neue Perspektiven ergaben sich aus den Berichten über prostaglandinvermittelte Effekte von Somatostatin und Sekretin am Magen (91) bzw. Pankreas (84); denn durch die umfangreichen Arbeiten von Robert war schon lange der Begriff der "Cytoprotektion" durch Prostaglandine (167) geprägt worden. Die Eigenschaft der Cytoprotektion ist nach Robert dabei getrennt von der Hemmung der Säuresekretion und tritt schon bei etwa 1 % derjenigen Prostaglandindosis auf, die für die Säurehemmung nötig ist. Prostaglandine werden nach Robert et al. (168) nach niedrigdosierter Applikation von schleimhautirritierenden Substanzen wie z.B. 20%igem Alkohol endogen synthetisiert und können so die Schleimhaut bei späterer Applikation von purem Alkohol fast vollständig vor Nekrose schützen.

Konturek et al. (109) konnten an Katzen zeigen, daß Aspirin und Histamin oder HCl die Prostaglandinaktivität stark hemmen und zu Ulzera führen; nach exogener zusätzlicher Applikation von Prostaglandinen wurde eine Ulkuserstehung verhindert. Fung et al. (66) berichteten schon 1974 von einer beschleunigten Ulkusheilung am Menschen unter Prostaglandintherapie. Daß Somatostatin eindeutig den Läsionsindex verbessert, konnte Alino (2) am Streßmodell der Ratte nachweisen. Da diese Somatostatinwirkung aber unter Indometacin verschwand, folgte er in Anlehnung an Ligumsky et al. (122), daß dieser antiulzerogene Somatostatineffekt prostaglandinvermittelt sein könnte. Allerdings ließen sich diese Ergebnisse vom gleichen Autor am Distensionsmodell des Magens nicht reproduzieren (2). Von Demling et al. (45) kam der Hinweis, daß Depot-Sekretin gastroduodenale Ulzera nach zwei bis drei Wochen zur Abheilung brachte, obwohl sich das Säure- und Gastrinverhalten der Patienten nicht eindeutig verändert hatte. Die antiulzerogene Wirkung von Depot-Sekretin konnte allerdings in einer kontrollierten Folgestudie nicht bestätigt werden.

Die Mehrproduktion von Schleim, eine verbesserte Mukosadurchblutung und ein Mehrangebot von Bikarbonat sind heute anerkannte defensive Schleimhautfaktoren, denen eine antiulzerogene Wirkung zugeschrieben wird. Im folgenden sollen Ergebnisse aufgezeigt werden, in denen cytoprotektive Eigenschaften unter Sekretin und Somatostatin nachgewiesen und eine Prostaglandinvermittlung belegt oder wahrscheinlich gemacht werden konnte.

Nach neueren Untersuchungen von Johansson und Aly (91) konnte unter einer niedrigen Somatostatindosis von 2 µg/kg/h an gesunden Probanden eine Schleimmehrproduktion auf über das Doppelte gegenüber der Kontrolle nachgewiesen werden. Da Indometacin diesen Effekt aufhob, wurde eine Prostaglandinvermittlung postuliert. Unter Sekretin zeigten Kirkegaard et al. (103) kürzlich bereits in Dosen, die bei der Ratte als physiologisch angenommen wurden, einen

erhöhten Proteinausstoß sowie eine Entleerung der Brunnerschen Drüsen, die dosisabhängig noch deutlich zunahmen. Untersuchungen von Vagne und Fargier (212) mit Sekretin ergaben an Katzen eine deutliche Mehrproduktion von Schleim, die an den stimulierten Mukopolysacchariden und Glykoproteinen abgelesen wurde, und die unabhängig von der Säuresekretionsbeeinflussung auftrat. Somatostatin und Sekretin erhöhen also die Schleimproduktion am Magen bzw. Magen und Duodenum, wie dies von Bolton et al. (28) auch für Prostaglandinde E-2 gezeigt werden konnte. Bei Somatostatin ist eine Prostaglandinvermittlung postuliert (91), für Sekretin steht der Nachweis einer solchen Vermittlung noch aus. Doch die Ähnlichkeit der Effekte aus den Arbeiten von Bolton et al. (28), Soll (196) und Wollin et al. (235) könnten darauf hinweisen.

Hinsichtlich der Mukosadurchblutung zeigte sich bei einer Arbeit von Leung und Guth (120) an Ratten deutlich, daß Somatostatin bei guter Säurehemmung unter Penta-gastrin-stimulierung die Magenmukosa signifikant stärker durchblutet, sie unter basalen Bedingungen jedoch nicht beeinflußt. Diese Effekte wurden mittels H^+ -Gas-Clearance nach Murakami (145) gemessen; die früher häufig angewendete Methode der Aminopyrinakkumulationsbestimmung scheint hierzu nicht geeignet (152). Unter Hinweis auf die Ergebnisse von Cheung und Lowry (34), die unter Prostaglandin E-1 genau die gleichen Wirkungen auf Säure und Mukosadurchblutung sahen, schlußfolgerten Leung und Guth (120), daß diese dissoziierten Effekte von Somatostatin prostaglandinvermittelt sein könnten.- Es liegen uns keine Angaben darüber vor, daß Sekretin die Mukosadurchblutung positiv beeinflußt. Es soll jedoch noch einmal auf die wohl prostaglandinvermittelte Durchblutungserhöhung von Sekretin am Pankreas hingewiesen werden, wie sie von Homma und Malik (84) berichtet wurde.

Die Aufrechterhaltung einer Schleim-Bikarbonat-Barriere an der Magenschleimhaut ist nach Williams und Turnberg (230) ein wichtiger protektiver Bestandteil der Mukosafunktion. So kann ein stabiler pH-Gradient an der Mukosa, d.h. ein

Gleichgewicht zwischen Säurerückdiffusion und Bikarbonat-ausstrom lumenwärts gewährleisten, daß die Mukosa nicht von Säure erodiert wird. Dem Sekretin wird durch seine stimulierende Wirkung der Bikarbonatsekretion (103) eine protektive Wirkung zugeschrieben (19). Eine solche Stabilisierung der Mukosabarriere wird auch den Prostaglandinen durch Einwirkung auf den Elektrolytstrom nach Whittle (227) zuerkannt.

In den vorgenannten Beispielen finden sich eine Reihe von Hinweisen dafür, daß sowohl Sekretin als auch Somatostatin am Magen über eine Prostaglandinvermittlung "cytoprotektiv" wirken könnten. Da eine mehrmalig beschriebene günstige Wirkung von Sekretin und Somatostatin auf die Blutstillung (16, 19, 172, 217; 41, 97, 98, 99, 123) mit dem ausgeprägten antisekretorischen Effekt allein nicht plausibel erklärbar scheint, könnte eine Prostaglandinstimulation unter Sekretin und Somatostatin am Magen die pharmakologischen Wirkungen dieser Hormone ergänzend erklären.

Reproduzierbarkeit der Methode: Wasserbelastung und Urinsammeln.

Zur Bestimmung der renalen Effekte von Sekretin und Somatostatin haben wir eine modifizierte Form des Trinkversuchs nach Kaufmann (78) mit einem stündlichen Sammeln des Urins und der Berechnung der Kreatinin-Clearance in ebenfalls stündlichen Intervallen kombiniert. Mit der Wasserbelastung von 1.5 l Tee innerhalb einer Stunde zu Beginn des Versuchs wollten wir bei den Probanden nach einer etwa zehnstündigen Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz das vorhandene Flüssigkeitsdefizit decken und sie gleichzeitig bis in die Medikationsphase hinein in einen anhaltenden Zustand der leichten Diurese bringen. Diese Trinkmenge von 1.5 l Tee wird nach Hallmann (78) von der gesunden Niere innerhalb von vier Stunden ausgeschieden. Zudem haben wir kontinuierliche Flüssigkeitsverluste durch Schwitzen und

Atmung mit 150 ml physiologischer Kochsalzlösung pro Stunde ausgeglichen. Unter diesen steady state-Bedingungen mit leicht diuresefördernder Tendenz sollten etwaige Effekte der Hormone Sekretin und Somatostatin, ob nun diuretischer oder anti-diuretischer Natur, zuverlässig meßbar sein. Das psychologische Problem des obligaten Wasserlassens in ungewohnter Umgebung mußte außerdem mit einem ausreichenden Flüssigkeitsangebot gemildert werden. Daß die nierengesunden Probanden ihre Blase ohne Restharn entleeren konnten, hatten wir unter Sonographie dokumentiert. Mit der Berechnung der Kreatinin-Clearance als Maß für das glomeruläre Filtrat erwarteten wir Hinweise auf den ungefähren Ort der Einwirkung von Sekretin und Somatostatin an der Niere.

Die gute Reproduzierbarkeit des stündlichen Urinsammelns nach Wasserbelastung belegt die Tatsache, daß sich in der Vorphase ohne Medikation die drei Gruppen v o r Placebo-, Somatostatin- bzw. Sekretingabe untereinander statistisch nicht unterschieden. Außerdem verliefen die Ausscheidungsprofile mit einem Anstieg der Urinausscheidung nach Wasserbelastung (Maximum in der Stundenperiode vor Medikationsbeginn) und einem allmählichen Absinken gegen Versuchsende bei allen Probanden in den Vorphasen und unter Placebo ausgesprochen gleichmäßig.

Urinausscheidung und Osmolalität.

Sekretin und Somatostatin zeigten bei der Urinausscheidung gegensätzliche Effekte. Während Somatostatin das Urinvolumen von Beginn der Infusion bis zum Versuchsende um 61 % im Mittel hemmte, steigerte Sekretin die Ausscheidung im Mittel um 137 % gegenüber Placebo. Beide Effekte waren signifikant gegenüber Placebo und traten ausgesprochen gleichsinnig bei allen Probanden auf (vgl. Abb. 9 und Tab. 5). Bei weitgehend konstanter Serumosmolalität kam es unter Somatostatin zu einem signifikanten Anstieg der Urinosmolalität in den ersten zwei Stunden der Medikationsphase, während unter Sekretin die Osmolalität im Urin

leicht absank, ohne aber das Signifikanzniveau von 1 % zu erreichen. In der Pilotstudie mit Indometacinvorbehandlung fand sich keine Beeinflussung der beschriebenen Ergebnisse. Somit scheint eine Prostaglandinvermittlung der beobachteten renalen Effekte von Sekretin und Somatostatin unwahrscheinlich.

Unser Ergebnis einer Antidiurese unter Somatostatin steht im krassen Gegensatz zu einer ganzen Reihe von Untersuchungen am Tier. Reid und Rose (164) berichteten wie Brautbar et al. (29) am Hund, daß Somatostatin den Urinfluß steigere und die Urinosmolalität senke. Nach Forrest et al. (64) hemmte Somatostatin in vitro an der Froschblase den ADH-stimulierten Wasserrückfluß und stimulierte damit ebenfalls die Diurese. An Ratten zeigten Winkler et al. (231), daß Somatostatin allein keinen Effekt auf Urinfluß sowie Osmolalität hatte und nach Zugabe von antidiuretischem Hormon den Effekt von ADH aber stark abschwächte, so daß die Urinausscheidung auf das Doppelte anstieg und die Osmolalität entsprechend auf die Hälfte absank (im Vergleich zu ADH allein). Über entsprechende Effekte berichteten Mountokalakis und Levy (166) an durstenden und an wasserbeladenen Hunden. Aus diesen Ergebnissen schlußfolgerten die Autoren, daß Somatostatin die ADH-Wirkung (164) bzw. die ADH-sensitive Adenylat-Cyclase hemmt (64, 231, 142).

Unser Befund einer antidiuretischen Wirkung von Somatostatin beim Menschen bestätigt die erstmals von Londong et al. (129) und Mühlbauer (143) beobachteten Somatostatineffekte an gesunden Probanden und eine kürzlich publizierte Untersuchung von Walker et al. (223). Die letztgenannten Autoren folgerten aus Art und Weise dieses antidiuretischen Effektes unter Wasserbelastung eine mögliche Vermittlungsfunktion des antidiuretischen Hormons. Renè et al. (166) konnten diesen Effekt nicht reproduzieren; sie beobachteten bei einem Patienten mit Verner-Morrison-Syndrom sowie bei einem gesunden Kontrollkollektiv unter der doppelten Somatostatindosis etwa konstante Urinflußraten und eine konstante Urinosmolalität.

Die diuretische Wirkung von Sekretin wird einmütig akzeptiert. Unsere Ergebnisse bestätigen die Untersuchungen von Baron et al. (11), Viteri et al. (216) und Waldum et al. (221) am Menschen sowie die von Barbezat et al. (9) am Hund.

Elektrolyte im Urin.

Die Elektrolyte im Urin wurden zum Großteil genauso gegenseitig durch Sekretin und Somatostatin beeinflusst wie die Urinausscheidung. Somatostatin erniedrigte signifikant Natrium und Calcium im Urin (jeweils auf etwa die Hälfte) und ließ die Kalium- und Phosphatausscheidung unbeeinflusst (vgl. Abb. 12). Sekretin steigerte signifikant die Ausscheidung von Natrium (drei- bis vierfach), Phosphat (eineinhalbfach) und Calcium im Urin (vierfach), während die Kaliurese insgesamt zwar eineinhalbfach, aber nur in der letzten Stunde signifikant anstieg (vgl. Abb. 12). Die unterschiedlichen qualitativen Effekte von Somatostatin und Sekretin sind in der folgenden Tabelle 17 zusammengefaßt.

Tab. 17: Zusammenfassung der qualitativen Effekte von Somatostatin und Sekretin (versus Placebo) auf die mittlere Elektrolytausscheidung im Urin während der dreistündigen Medikation.
(↑ = Anstieg, ↓ = Abfall, - = keine Veränderung; -/↑ = passagerer Anstieg; * = $p \leq 0.01$).

Prüfsubstanzen	Qualitative Veränderungen der mittleren Elektrolytausscheidung im Urin			
	Natrium	Kalium	Phosphat	Calcium
Placebo	-	-	-	-
Somatostatin	↓*	-	-	↓*
Sekretin	↑*	-/↑*	↑*	↑*

Die gezeigten Wirkungen von Somatostatin auf die Ausscheidung von Natrium und Calcium gehen parallel zu der verminderten Urinausscheidung; Sekretin dagegen, das die Urinausscheidung etwa auf das Zweieinhalbfache steigert, übt auf die Natrium- und Calciumexkretion proportional einen noch weit stärkeren Einfluß aus, so daß hierbei wahrscheinlich ein aktiver Prozeß bei der Natrium- und Calciumausscheidung beteiligt ist. Prostaglandine, die im Bereich der aufsteigenden Henle-Schleife eine verminderte Natriumreabsorption bewirken (205, 96), scheinen in diesen Prozeß nicht einbezogen zu sein; unter Indometacinvorbehandlung wurde nämlich weder die Somatostatin- noch die Sekretinwirkung modifiziert. Unsere Ergebnisse unter Somatostatin und Sekretin stimmen qualitativ mit denen von Mühlbauer (143) überein, jedoch waren die Exkretionseffekte unter den Bedingungen der Wasserbelastung in unserer Studie ausgeprägter. Die Sekretinergebnisse konnten zusätzlich die Arbeiten anderer Autoren bezüglich der Natriumausscheidung (11, 216, 221) und der Calciumexkretion (221) bestätigen.

In jedem Fall legen diese Ergebnisse nahe, bei der klinischen Anwendung von Sekretin und Somatostatin die renale Elektrolytexkretion und den Wasserhaushalt exakt zu bilanzieren. Patienten mit gastroduodenaler Ulkusblutung befinden sich oftmals im Zustand eines hämorrhagischen Schocks. Sekretin könnte durch seine diuretische Wirkung diesen Zustand durch Dehydratation verschlechtern, während unter Somatostatin infolge Wasserretention das Risiko eines Lungenödems zu diskutieren ist.

Elektrolyte im Serum.

Die Serumelektrolytkonzentrationen waren unter Somatostatin und Sekretin entweder überhaupt nicht oder nur geringfügig beeinflußt. Somatostatin führte zu einer passageren Kalium- und einer dauerhaften Phosphaterhöhung (signifikant versus Placebo), während Natrium und Calciumkonzentrationen konstant blieben (vgl. Abb. 13). Sekretin steigerte das Phosphat passager und das Calcium dauerhaft

(signifikant gegenüber Placebo), beeinflusste die Natrium- und Kaliumkonzentration im Serum aber nicht. Alle Anstiege der Serumelektrolyte unter Somatostatin und Sekretin blieben jedoch absolut im Normbereich. Auch die Indometacinvorbehandlung in der Pilotstudie modifizierte die Ergebnisse nicht.- In der nachfolgenden Tabelle 18 sind die unterschiedlichen Effekte von Somatostatin und Sekretin (ohne Indometacingabe) qualitativ aufgetragen.

Tab. 18: Zusammenfassung der qualitativen Veränderungen der mittleren Serumelektrolytkonzentrationen unter Somatostatin und Sekretin jeweils im Vergleich zu Placebo während der dreistündigen Medikation.

(↑ = Anstieg, ↓ = Abfall, - = keine Veränderung; -/↑ = passagerer Anstieg; * = $p \leq 0.01$).

Prüfsubstanzen	Qualitative Veränderungen der mittleren Serumelektrolytkonzentrationen			
	Natrium	Kalium	Phosphat	Calcium
Placebo	-	-	-	-
Somatostatin	-	-/↑*	↑*	-
Sekretin	-	-	-/↑*	↑*

Somatostatin führte zu einer leichten Phosphaterhöhung im Serum, obwohl Phosphat bei im Mittel halbierten Wasserdurese in etwa gleicher Menge ausgeschieden wurde wie unter Placebo. Gleichzeitig wurde Calcium vermindert ausgeschieden und blieb doch im Serum etwa auf dem Niveau wie bei Placeboapplikation. Dieser modifizierende Einfluß von

Somatostatin im Calcium-Phosphathaushalt ist jedoch theoretisch nicht eindeutig einer Hemmung oder Stimulation des Parathormons oder des Calcitonin zuzuordnen. Brautbar et al. (29) haben nach Versuchen am Hund darauf hingewiesen, daß Somatostatin die Calcium- und Phosphatausscheidung unter exogener Zugabe von Parathormon nicht beeinflußt. Bei diesen tierexperimentellen Untersuchungen hatte Somatostatin -im Gegensatz zu unseren Ergebnissen am Menschen- allerdings einen diuretischen Effekt, so daß auch im Falle des Parathormons ein Speziesunterschied bestehen könnte und die Klärung eines Somatostatineinflusses weiteren Untersuchungen vorbehalten bleibt.

Sekretin erhöhte Phosphat und Calcium im Serum trotz einer eineinhalbfach gesteigerten Phosphat- und vierfach gesteigerten Calciumausscheidung. Hier scheint eine Modifizierung des Calcium-Phosphatstoffwechsels noch evidenter als unter Somatostatin. Der Anstieg des Calciums im Serum bestätigt frühere Untersuchungen von Isenberg et al. (88), Waldum et al. (221) und Lo Cascio et al. (125), steht allerdings kontrovers zu Berichten von Sethi et al. (192), Mühlbauer (143) und Benson et al. (18), die keine Veränderung des Serumcalciums fanden. Die von den genannten Autoren und uns festgestellte Calciumerhöhung war mit einem Anstieg von 5 bis 10 % unter der klinisch üblichen Sekretindosis nur gering. Die 20%ige Calciumerhöhung in sechsfach höherer Sekretindosierung bei Isenberg et al. (88) spiegelt eine Dosisabhängigkeit des Sekretineffektes wider und gibt einen weiteren Anhalt für die Echtheit der calciumerhöhenden Wirkung von Sekretin. Diese diskrepanten Befunde können auch durch jeweils geringe Fallzahlen bedingt sein.

Ebenso kontrovers werden die Sekretineinflüsse auf das Parathormon diskutiert: In einer Studie erhöhte Sekretin das Parathormons sofort (125), in einer anderen (192) nur ganz allmählich, während sich in der kürzlich erschienen Arbeit von Benson et al. (18) keine Beeinflussung des

Parathormon ergab. Ebenso ist die Wirkung von Sekretin auf das Calcitonin letztlich noch nicht geklärt: Ob ein Anstieg (192) oder kein Effekt (125) unter Sekretin reproduzierbar sind, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Kreatinin-Clearance.

Die Bestimmung der Kreatinin-Clearance als Maß für das glomeruläre Filtrat konnte Aufschluß darüber geben, ob eine Veränderung des Glomerulumfiltrats für die modifizierte Ausscheidung von Urin und Elektrolyten unter Somatostatin und Sekretin verantwortlich war. Nach unseren Ergebnissen ist dies nicht der Fall (vgl. Abb. 15). Somatostatin führte nur in der ersten Stunde der Medikation zu einer passager erniedrigten Kreatinin-Clearance, was die dauerhaft reduzierte Ausscheidung von Urinvolumen, Natrium und Calcium nicht erklären kann. Sekretin beeinflusste die Clearance überhaupt nicht.

Somit kann sowohl unter Somatostatin als auch unter Sekretin von tubulären Effekten an der Niere ausgegangen werden. Damit bestätigen wir weitgehend die Ergebnisse von Walker et al. (223) für Somatostatin, die als erste kürzlich neben der signifikanten Antidiurese keine Beeinflussung der Kreatinin-Clearance registrieren konnten. Für Sekretin wiesen Waldum et al. (221) eine nicht signifikante, leichte Erhöhung der Kreatinin-Clearance nach, die aber für die beobachteten massiven Effekte der Mehrausscheidung von Urin und Elektrolyten nicht verantwortlich sein konnte. In einer Folgearbeit konnten Waldum et al. (222) mittels EDTA-Clearance den leichten, nicht signifikanten Anstieg der glomerulären Filtration unter Sekretin bestätigen; darüberhinaus konnten die Autoren eine signifikante, auf das Doppelte erhöhte $^{125}\text{Jod-o-iodohippurat}$ -Clearance und damit indirekt einen gesteigerten renalen Plasmafluß messen. Ein gesteigerter renaler Plasmafluß ist seit langem als der verantwortliche Effekt für eine verminderte Natriumreabsorption bekannt (54) und könnte somit den diuretischen Effekt von Sekretin bewirken (222).

Dieser erhöhte renale Plasmafluß kommt nach Waldum et al. (222) am ehesten durch eine intrarenale Vasodilatation zustande. Frühere Untersuchungen von Gerber et al. (35) hatten unter Sekretin eine Vasodilatation der mesenteriel-
len Arterien, nicht aber ein vergrößertes Auswurfvolumen des Herzens - der alternativen Einflußmöglichkeit - gezeigt.

Verhalten des antidiuretischen Hormons (ADH).

Die Konzentration des antidiuretischen Hormons (ADH) im Plasma wurde unter Somatostatin signifikant und während der gesamten Medikationsphase auf etwa das Dreifache der Basalwerte gesteigert (vgl. Abb. 16). Diese erhöhten ADH-Werte traten bei allen Messungen der gesunden Probanden und nur mit einer minimalen Abweichung auf (vgl. Tab. 11). Sekretin hatte keine Wirkung auf das endogene ADH-Verhalten. Dadurch kann der antidiuretische Effekt von Somatostatin durch eine Stimulation der endogenen ADH-Freisetzung erklärt werden.

Unsere Untersuchungen bestätigen zum erstenmal die kürzliche Leserbriefmitteilung von Pruszcynski und Ardaillou (160) an gesunden Probanden, die unter der Applikation eines Somatostatin-Bolus von 250 μ g ebenfalls einen sofortigen signifikanten Anstieg der endogenen ADH-Konzentration im Plasma auf etwa das Vierfache der Basalwerte zeigen konnten. Dieser Effekt nahm nach dem Bolus innerhalb einer halben Stunde auf etwa die Hälfte ab, blieb dabei aber immer noch signifikant. Die stimulierende Wirkung von Somatostatin auf das endogene ADH (Halbwertszeit fünf bis zehn Minuten) hielt also länger an, als dies durch die alleinige Präsenz des Somatostatins nach einer Bolusinjektion in pharmakologischer Dosis, die wegen der sehr kurzen Halbwertszeit von etwa einer Minute sehr schnell abnimmt, erklärt werden könnte. Nach Hays (80) sind die physiologischen Hauptstimuli einer endogenen ADH-Sekretion eine erhöhte Serumosmolalität, ein extrazellulärer Flüssigkeitsverlust sowie ein angeregtes Renin-

Angiotensin-System. Als mögliche andere Stimuli sind noch Schmerz, Temperatur und emotionaler Streß genannt. Durch die klinisch-pharmakologischen Untersuchungen von Pruszcynski und Ardaillou (160), die eine konstante Osmolalität im Serum sowie einen konstanten arteriellen Blutdruck fanden, und unseren eigenen Ergebnissen (konstante Serumosmolalität, Diuresehemmung, leicht gesenkte Plasma-Reninaktivität und gut toleriertes Versuchsdesign) kann eine Vermittlung der Somatostatinwirkung durch die bekannten Stimulationsmechanismen mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Über die Befunde von Pruszcynski und Ardaillou (160) hinaus können wir feststellen, daß die Stimulation des endogenen ADH durch konstant erhöht gehaltene Somatostatinplasmakonzentrationen während der gesamten dreistündigen Medikationsdauer unbeeinflußt auf dem gleichen, erhöhten Niveau bestehen blieb und somit nicht durch etwaige physiologische Mechanismen der Gegenregulation gehemmt wurde. Aus der prompten Erhöhung der Plasmakonzentrationen von ADH läßt sich ein direkter Effekt von Somatostatin auf gespeichertes ADH ableiten. Genaue Zusammenhänge zum Wirkungsmechanismus dieser Stimulation sind bis heute jedoch unbekannt.

Wegen der offensichtlichen Speziesunterschiede hinsichtlich des Einflusses von Somatostatin auf die Ausscheidung und das ADH-System zwischen Mensch und Tier (Hund, Ratte) scheinen die vorhandenen Hypothesen zum Wirkungsmechanismus, die fast ausschließlich aus dem Tierversuch abgeleitet sind, zur Klärung der anstehenden Fragen wenig dienlich. Bemerkenswert bleibt jedoch, daß Somatostatin - entgegen seiner sonst fast generell hemmenden Wirkung auf die Freisetzung verschiedenster Peptidhormone (Tab. 1) - einen stimulierenden Effekt auf das antidiuretische Hormon ausübt. Diese endokrine und renale Wirkung von Somatostatin auf das ADH sowie gleichzeitig auf das Wasser- und Elektrolytverhalten wurde von uns erstmals ausführlich studiert und dargestellt.

Plasma-Renin-Aktivität.

Die Plasma-Renin-Aktivität stieg unter Sekretin unmittelbar nach dem Bolus signifikant auf etwa das Zweieinhalbfache der Basalwerte an und fiel danach innerhalb einer halben Stunde wieder ab auf leicht, aber nicht mehr signifikant erhöhte Werte. Somatostatin erniedrigte die Plasma-Renin-Aktivität leicht, aber nicht signifikant (vgl. Abb. 17). Sekretin zeigte damit durch die stark erhöhte Natriumausscheidung im Urin, dem nach Waldum et al. (221) anzunehmenden gesteigerten renalen Plasmafluß und der kurzzeitig stimulierten Plasma-Renin-Aktivität Effekte, wie sie nach Weber et al. (224) typisch für starke Diuretika vom Typ des Furosemid sind.

Furosemid führt nach Untersuchungen von Weber et al. (224) am Menschen zu einer Erhöhung der Arachidonsäure, also demjenigen Prostaglandinvorläufer, der limitierend für die Prostaglandinsynthese ist (149), und zu einer gleichzeitigen Stimulation der Plasma-Renin-Aktivität. Danach fällt die Reninaktivität innerhalb von 30 min wieder ab, während gleichzeitig die Konzentration des Prostaglandinds F-2a (PG F-2a) eine maximale Höhe erreicht. Nach Scherer et al. (181) steigt unter Furosemid die Ausscheidung von Prostaglandin E-2 (PG E-2) und PG F-2a im Urin signifikant an. Darüberhinaus nimmt nach Scherer und Weber (182) innerhalb 15 min nach Furosemidapplikation die Natrium- und Urinausscheidung drastisch auf fünf- bzw. neunfache Höhe zu. Dabei bestand kein klarer Zusammenhang zwischen der Ausscheidung von Prostaglandinen im Urin und der Urin- und Natriumausscheidung, was auch Bailie et al. (8) zeigen konnten. Die hohe tubuläre Beladung mit Natrium bewirkt nach Stitzer et al. (204) ebenso einen Abfall der Plasma-Renin-Aktivität wie dies von Weber et al. (224) durch ein erhöhtes Prostaglandin F-2a nachgewiesen wurde. Unter der Vorbehandlung mit Indometacin ließen sich nach Weber et al. (224) die Anstiege der Arachidonsäure, der Plasma-Renin-Aktivität und des PG F-2a, wie sie unter Furosemid allein beobachtet worden waren, völlig hemmen. Die erhöhte

Natriumausscheidung war dagegen durch Indometacin nicht beeinflusst (8, 224). Außerdem hemmte Indometacin ebenso die furosemid-stimulierte Ausscheidung von PGE-2 (181, 208) und PGF-2a (181) im Urin. Der fehlende Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität unter Furosemid nach einer Vorbehandlung durch Indometacin konnte auch von Oliw et al. (150), Romero et al. (169) und Tan und Mulrow (208) gezeigt werden. Auch der furosemid-stimulierte Anstieg des renalen Blutflusses konnte durch Indometacin verhindert werden (8).- Kurz zusammengefaßt konnte mit diesen Ergebnissen der Nachweis erbracht werden, daß der initiale Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität und die Erhöhung des renalen Blutflusses unter Furosemid durch Prostaglandinvermittlung geschieht, nicht jedoch die erhöhte Natrium- und Urinausscheidung. Der anschließende Abfall der Plasma-Renin-Aktivität scheint sowohl durch eine erhöhte tubuläre Beladung mit Natrium als auch durch einen verringerten Abbau (182) und damit erhöhte Konzentration des Renin-hemmenden Prostaglandins F-2a bedingt zu sein.

Aus diesen Ergebnissen mit Furosemid zeigen sich so enge Parallelen mit den aufgeführten Effekten von Sekretin (Reninverhalten, renaler Blutfluß, Urin- und Natriumausscheidung), daß wir die Frage eines prostaglandinvermittelten Wirkungsmechanismus von Sekretin ebenfalls durch eine Indometacinvorbehandlung klären wollten. Wir gaben 200 mg Indometacin peroral in drei Einzeldosen innerhalb von neun Stunden vor Versuchsbeginn. Die initiale Erhöhung der Plasma-Renin-Aktivität ließ sich damit aber nicht hemmen, ebenso wenig wie die Natrium- und Urinausscheidung. Dies konnte in der randomisierten Folgestudie von Londono et al. (130) bestätigt werden. Somit scheint die Sekretinwirkung an der Niere unter den Bedingungen dieser Studie nicht prostaglandinvermittelt zu sein.

Somatostatin beeinflusste unter den basalen, d.h. nicht-stimulierten Bedingungen unserer Studie die Plasma-Renin-Aktivität nicht signifikant. Dies stimmt überein mit Ergebnissen von Rosenthal et al. (170) an gesunden Probanden, die dieselbe Somatostatindosis erhielten. Die Wirkung

von Somatostatin auf das stimulierte Reninverhalten dagegen wird kontrovers diskutiert. Gordin et al. (32) konnten unter Somatostatin keinen hemmenden Einfluß auf das furosemidstimulierte Verhalten der Plasma-Renin-Aktivität feststellen. Rosenthal et al. (170) und Gomez-Pan et al. (72) zeigten demgegenüber in enger Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen, daß Somatostatin die furosemid-stimulierte Plasma-Renin-Aktivität um 45 % bzw. 30 % signifikant hemmt. Rosenthal et al. (170) fanden dabei die furosemid-stimulierte Ausscheidung von Urinvolumen und Elektrolyten unbeeinflußt durch Somatostatin. Da die Sekretion und/oder zelluläre Wirkung von Renin und anderen Blutdruckregulatoren (Angiotensin, Prostaglandine u.a.) durch zyklisches AMP vermittelt wird, und Somatostatin das cAMP erniedrigt, schlußfolgerten dieselben Autoren, daß die renin-hemmende Wirkung von Somatostatin wohl durch den hemmenden Einfluß auf das Adenylat-Cyclase-System vermittelt ist.

7. ZUSAMMENFASSUNG

7.1. Die Methode der kontinuierlichen intra-gastrischen pH-Messung mittels Miniatur-Glaselektrode hat eine gute Reproduzierbarkeit und hohe Präzision bei der Ermittlung des intra-gastralen pH-Verhaltens. Die angewandte Methode ist einfach in der Handhabung und beeinträchtigt die Bewegungsfreiheit der untersuchten Personen nur wenig.

7.2. Nach intravenöser Bolusgabe und Infusion von Sekretin bzw. Somatostatin wurden im Plasma gesunder Probanden pharmakologische Konzentrationen von jeweils etwa 60 pmol/l Sekretin (IRS) bzw. Somatostatin (SLI) gemessen. Die langsame intravenöse Bolusgabe von 250 µg Somatostatin führte bei zehn der zwölf gesunden Probanden zu fünf- bis zehnminütiger schwerer Übelkeit, z.T. mit Gesichtsrötung. Demgegenüber wurden Sekretinbolus und -infusion gut toleriert. Sekretin und Somatostatin führten zu einem vergleichbar starken Anstieg des intra-gastrischen pH auf mediane Werte um pH 6. Unter einer Vorbehandlung mit dem Prostaglandinsynthese-Hemmer Indometacin ließen sich die Sekretin- und Somatostatineffekte einer pH-Anhebung verzögern und abschwächen, so daß ein partiell prostaglandin-vermittelter Wirkmechanismus von Sekretin und Somatostatin am Magen möglich erscheint. Unter den basalen Bedingungen der Studie blieb das Serumgastrin unverändert. Es korrelierte nicht mit der zuverlässigen Säurehemmung unter Sekretin und Somatostatin; daher kann das Serumgastrin als Vermittler der Sekretin- bzw. Somatostatinwirkung an der Parietalzelle ausgeschlossen werden.

7.3. An der Niere wirkten Sekretin und Somatostatin nach einer Wasserbelastung mit 1.5 l Tee gegensinnig: Sekretin steigerte die Diurese gesunder Probanden um 137 %, Somatostatin dagegen reduzierte sie um 61 %. Die Osmolalität im Urin verhielt sich dabei umgekehrt proportional zu den ausgeschiedenen Urinmengen; unter Somatostatin war sie signifikant erhöht. Die Serumosmolalität war jeweils un-

beeinflusst. Die erhöhten Konzentrationen von Hämoglobin, Hämatokrit und Serum-Gesamteiweiß unter Sekretin deuten auf eine beginnende Dehydratation hin. Bei den Urinelektrolyten steigerte Sekretin die Ausscheidung von Natrium, Phosphat und Calcium auf das Zwei- bis Vierfache, während Somatostatin die Exkretion von Natrium und Calcium etwa halbierte. Von den Serumelektrolyten wurden - innerhalb des Normbereiches - das Calcium unter Sekretin und das Phosphat unter Somatostatin angehoben.

Die Kreatinin-Clearance war - als Maß für das glomeruläre Filtrat - durch Sekretin nicht und durch Somatostatin nur passager beeinflusst, so daß die renalen Effekte beider Substanzen wohl tubulärer Natur sind. Die Plasmakonzentrationen des antidiuretischen Hormons (ADH) wurde unter Somatostatin auf etwa das Dreifache der Basalwerte dauerhaft erhöht, was den antidiuretischen Effekt von Somatostatin ausreichend erklärt. Sekretin beeinflusste das ADH nicht, steigerte aber die Plasma-Renin-Aktivität (PRA) nach Art starker Diuretika (vom Typ des Furosemid) auf etwa das Dreifache der Basalwerte. Somatostatin suppressierte die PRA nicht signifikant. Unter der Vorbehandlung mit Indometacin blieb dieser initiale PRA-Anstieg unter Sekretin - wie auch alle anderen renalen Effekte - erhalten. Der renale Wirkmechanismus von Sekretin bleibt somit weiter ungeklärt. Er scheint jedenfalls nicht prostaglandinvermittelt zu sein.

7.4. Sekretin und Somatostatin werden therapeutisch bei der akuten oberen gastrointestinalen Blutung eingesetzt, d.h. bei kritisch Kranken mit hämorrhagischem Schock und gestörter Stoffwechsellaage. Die gezeigten renalen Wirkungen von Sekretin und Somatostatin machen es also dringend erforderlich, den Wasser- und Elektrolythaushalt solcher Patienten sorgfältig zu bilanzieren.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Alberti KGM, Christensen NJ, Christensen SE, Hansen AP, Iversen J, Lundbaek K, Seyer-Hansen K, Orskov H.
Inhibition of insulin secretion by somatostatin. *Lancet* II: 1299-1301, 1973
- 2 Alim SF.
Do prostaglandins mediate the somatostatin preventive effect on gastric lesions? *Experientia* 40: 974-975, 1984
- 3 Alim SF, Marti-Bonmati E, Torregrosa A, Callaghan R, Morcillo E, Garcia D, Gallego J, Esplugues J.
Prostaglandins synthesis inhibition reverses the gastric antisecretory activity of somatostatin in anaesthetized rats. *Horm metabol Res* 17: 123-126, 1985
- 4 Allan R, Dykes P.
A study of factors influencing mortality rates from gastrointestinal haemorrhage. *Q J Med* 45: 533-550, 1976
- 5 Analysis of variance and covariance with repeated measures. BMDP Statistical Software Inc. 1964 Westwood BLVD: Suite 202. Manual revised october 1983, Copyright (C) 1983. Regents of University of California, U.S.A
- 6 Arimura A, Sato H, Dupont A, Nishi N, Schally AV.
Somatostatin abundance of immunoreactive hormone in rat stomach and pancreas. *Science* 189: 1007-1009, 1975
- 7 Arnold R, Creutzfeldt W.
Hemmung der pentaqastrininduzierten Säuresekretion des Magens beim Menschen durch Somatostatin. *Dt med Wschr* 100: 1014-1016, 1975
- 8 Bailie MD, Barbour JA, Hock JB.
Effects of indomethacin on furosemide-induced changes in renal blood flow. *Proc Soc Exp Biol Med* 148: 1173-1176, 1975
- 9 Barbezat GO, Isenberg JI, Grossman MI.
Diuretic action of secretin in dog. *Proc Soc Exp Biol Med* 139: 211-215, 1972
- 10 Barer D, Ogilvie A, Henry D et al.
Cimetidine and tranexamic acid in the treatment of acute upper gastrointestinal-tract bleeding. *N Engl J Med* 308: 1571-1575, 1983
- 11 Baron DN, Newman F, Warrick A.
The effects of secretin on urinary volume and electrolytes in normal subjects and patients with chronic pancreatic disease. *Experientia* 14: 30-32, 1958
- 12 Barros D'Sa AAJ, Bloom SR, Baron JH.
Direct inhibition of gastric acid by growth-hormone release-inhibiting hormone in dogs. *Lancet* I: 886-887, 1975
- 13 Bartels H.
A method for the determination of creatinine in blood serum. *Clin Chem Acta* 37: 1927, 1972

- 14 Bayliss WM, Starling EH.
The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol (London)* 28: 325-353, 1902
- 15 Becker HD.
Chirurgie des blutenden peptischen Ulkus. *Z Gastroenterologie* 21: 290-296, 1983
- 16 Becker HD, Schafmayer A, Börger HW.
Die Behandlung der Blutung aus akuten Schleimhautläsionen des Magens und Duodenums durch Sekretin. *Chirurg* 50: 87-90, 1979
- 17 Becker M, Ruoff HJ.
Inhibition by prostaglandin E-2, somatostatin and secretin of histamine-sensitive adenylate cyclase in human gastric mucosa. *Digestion* 23: 194-200, 1982
- 18 Benson L, Lundquist G, Wide L, Akerström G, Öberg K, Ljunghall S.
Effects of secretin on parathyroid hormone and calcium in normal subjects, patients with hyperparathyroidism and patients with gastrinoma. *Acta Med Scand* 217: 205-211, 1985
- 19 Berg P, Bär U, Hausamen TU, Lingenberg G, Pflleiderer Th, Raedsch R, Saeger HD, Sailer S, Schwigon CD, Seidel G, Stiehl A.
Vergleichende Behandlung gastroduodenaler Blutungen mit Sekretin und Cimetidin. *Dt med Wschr* 107: 1831-1836, 1982
- 20 Berson SA, Yalow RS.
Radioimmunoassay in gastroenterology. *Gastroenterology* 62: 1061-1084, 1972
- 21 Besser GM, Mortimer CH, Mc Neilly AS, Thorner MO, Batistoni GA, Bloom SR, Kastrop KW, Hanssen KF, Hall R, Coy DH, Kastin AJ, Schally AV.
Long-term infusion of growth-hormone release inhibiting hormone in acromegaly: effects on pituitary and pancreatic hormones. *Brit med J* 4: 622-627, 1974
- 22 Biggs JC, Hugh TB, Dodds AJ.
Tranexamic acid and upper gastrointestinal haemorrhage a double-blind trial. *Gut* 17: 729-734, 1976
- 23 Bloom SR, Mortimer CH, Thorner MO, Besser GM.
Inhibition of gastrin and gastric-acid secretion by growth-hormone release-inhibiting hormone. *Lancet* II: 1106-1109, 1974
- 24 Bodansky M, Ondetti MA, Levine SD, Navayanan VL, von Saltza M, Sheehan JT, Williams NJ, Sabo EF.
Synthesis of a hepatocosa-peptide amide with the hormonal activity of secretin. *Chem Industrie* 42: 1757-1758, 1966.
- 25 Boden G, Chey WY.
Preparation and specificity of antiserum to synthetic secretin and its use in a radioimmunoassay (RIA). *Endocrinology* 92:1617-1624, 1973
- 26 Bösl F.
Klinische Bedeutung der radioimmunologischen Gastrinbestimmung für die Ulkuserkrankheit.
Inaugural-Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, 1980.

- 27 Boige N, Dupont C, Chenut B, Gespach C, Rosselin G.
Beta-adrenergic regulation of cyclic adenosine 3',5'monophosphate accumulation in human gastric epithelial glands. Inhibitory effect of somatostatin. *Eur J Clin Invest* 14:42-48, 1984
- 28 Bolton JP, Palmer D, Cohen MM.
Stimulation of mucus and non-parietal cell secretion by the E-2 prostaglandins. *Am J Dig Dis* 23:359-364, 1978
- 29 Brautbar N, Levine BS, Coburn JW, Kleeman CR.
Interaction of somatostatin with PTH and AVP: renal effects. *Am J Physiol* 237: E428-431, 1979
- 30 Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemin R.
Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 179: 77-79, 1973
- 31 Brody L, Sallady JR, Armbruster K.
Urin analysis and the urinary sediment. *Med Clin Amer* 55: 243ff, 1971
- 32 Brooks AM, Grossman MI.
Effect of secretin and cholecystokinin on pentagastrin-stimulated gastric secretion in man. *Gastroenterology* 59: 114-119, 1970
- 33 Burgus R, Ling N, Butcher M.
Primary structure of somatostatin, a hypothalamic peptide that inhibits the secretion of pituitary growth hormone. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 70: 684-688. (1973)
- 34 Cheung LY, Lowry SF.
Effects of intra-arterial infusion of prostaglandin E-1 on gastric secretion and blood flow. *Surgery* 83: 699-704, 1978
- 35 Chey WY, Kim KS, Lee KY, Chang TM.
Secretin is an enterogastrone in the dog. *Am J Physiol* 240: G239-244, 1981
- 36 Chey WY, Lee KY, Chang TM, Chen YF, Millikan L.
Potentiating effect of secretin on cholecystokinin-stimulated pancreatic secretion in dogs. *Am J Physiol* 246: G248-252, 1984
- 37 Chiba T, Kadowaki S, Taminato T, Chihara K, Seino Y, Matsukura S, Fujita T.
Effect of antisomatostatin γ -globulin on gastrin release in rats. *Gastroenterology* 81: 321-326, 1981
- 38 Classen M, Huber M.
Somatostatin (SRIF) hemmt die Säuresekretion des menschlichen Magens. *Inn Med* 4: 262-266, 1977
- 39 Classen M, Koch H, Deyle P, Weidenhiller S, Demling I.
Wirkung von Prostaglandin E-1 auf die basale Magensekretion des Menschen. *Klin Wschr* 48: 876-878, 1970
- 40 Collins R, Langman M.
Treatment with histamine H-2 antagonists in acute upper gastrointestinal hemorrhage. *N Engl J Med* 313: 660-666, 1985

- 41 Coraggio F, Searpato P, Spina M, Lombardi S.
Somatostatin and ranitidine in the control of iatrogenic haemorrhage of the upper gastrointestinal tract. *Brit Med J* 289: 224, 1984
- 42 Dalton M, Eisenstein AM, Walsh JH, Fordtran JS.
Effect of secretin on gastric function in normal subjects and in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology* 71: 24-29, 1976
- 43 De Graef J, Woussen-Colle MC.
Effects of sham feeding, bethan echol, and bombesin on somatostatin release in dogs. *Am J Physiol* 248: G1-7, 1985
- 44 De Magistris L, Rehfeld JF.
A simple enzymatic procedure for radioimmunochemical quantitation of large molecular form of gastrin and cholecystokinin. *Analyt Biochemistry* 102: 126-133, 1980
- 45 Demling L, Domschke W, Riemann JF, Domschke S, Ruppin H, Junge O, Wunsch E.
Gastrointestinal effects of long-term treatment of duodenal ulcer with depot secretin: Clinical, secretory, ultrastructural, and enzymological aspects. *Scand J Gastroenterol* 11 (Suppl): 135-143, 1976
- 46 Desbuquois B, Aurbach GD.
Use of polyethylene glycol to separate free and antibody-bound peptide hormones in radioimmunoassays. *Clin Endocrinol* 33: 732-738, 1971
- 47 Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie.
Optimierte Standard-Methoden. *Z klin Chem klin Biochem* 8: 658, 1970; 10: 182, 1972
- 48 Dorflinger IA, Schonbrunn A.
Somatostatin inhibits vasoactive intestinal peptide-stimulated cyclic adenosine monophosphate accumulation in GH pituitary cells. *Endocrinology* 113: 1541-1550, 1983
- 49 Dorflinger IA, Schonbrunn A.
Somatostatin inhibits basal and vasoactive intestinal peptide-stimulated hormone release by different mechanisms in GH pituitary cells. *Endocrinology* 113: 1551-1558, 1983
- 50 Dubois M.
Immunoreactive somatostatin is present in discrete cells of the endocrine pancreas. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 72: 1340-1343, 1975
- 51 Dupont C, Gespach C, Chenut B, Rosselin G.
Regulation by vasoactive intestinal polypeptide of cyclic AMP accumulation in gastric epithelial glands. A characteristic of human stomach. *FEBS Lett* 113: 25-28, 1980
- 52 Du Val JW, Saffouri B, Weir GC, Walsh JH, Arimura A, Makhoulouf GM.
Stimulation of gastrin and somatostatin secretion from the isolated rat stomach by bombesin. *Am J Physiol* 241: G242-247, 1981
- 53 Dykes PW, Keighley MRB.
Critique of diagnostic methods. S. 244-252. In: Dykes PW, Keighley MRB (eds). *Gastrointestinal haemorrhage*. Wright PSG, Bristol, London, Boston, 1981

- 54 Earley LE, Friedler RM.
Studies on the mechanism of natriuresis accompanying increased renal blood flow and its role in the renal response to extra-cellular volume expansion. *J Clin Invest* 44: 1875, 1965
- 55 Eastwood GL.
Does the patient with upper gastrointestinal bleeding benefit from endoscopy? Reflections and discussion of recent literature. *Dig Dis Sci* 26 (Suppl): 22-26, 1981
- 56 Etienne A, Fimmel CJ, Bron BA, Loizeau E, Blum AL.
Evaluation of pirenzepine on gastric acidity in healthy volunteers using ambulatory 24 hour intragastric pH-monitoring. *Gut* 26: 241-245, 1985
- 57 Eyerly JB.
Comparative pH values within the stomach, pylorus and duodenum in antacid therapy. *Am J Dig Dis* 7: 431-434, 1940
- 58 Fahrenkrug J, Schaffalitzky de Muckadell OB, Holst JJ.
Plasma secretion concentration in anaesthetized pigs after intraduodenal glucose, fat, aminoacids, or meals with various pH. *Scand J Gastroent* 12: 273-279, 1977
- 59 Fimmel CJ, Etienne A, Cilluffo T, von Ritter C, Gasser T, Rey JP, Caradonna-Moscatelli, P, Sabbatini F, Pace F, Bühler HW, Bauerfeind P, Blum AL.
Long-term ambulatory gastric pH monitoring: validation of a new method and effect of H-2-antagonists. *Gastroenterology* 88: 1842-1851, 1985
- 60 Florholmen J, Burhol PG, Jorde R, Waldum HL.
The effect of graded doses of secretin on serum trypsin, serum pancreatic amylase, serum insulin, plasma somatostatin, and plasma pancreatic polypeptide in man. *Scand J Gastroenterol* 19: 24-30, 1984
- 61 Fordtran JS, Walsh JH.
Gastric acid secretion rate and buffer content of the stomach after eating. Results in normal subjects and in patients with duodenal ulcer. *J Clin Invest* 52: 645-657, 1973
- 62 Forell MM, Stahlheber H, Lehnert P, Londong W, Teufel H, Fritz H, Roder H.
Physiologie des exokrinen Pankreas. S. 65-191. In: Forell MM (Hrsg). *Handbuch der inneren Medizin*, Vol 3, Teil 6, Pankreas. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1976
- 63 Forrest JAH, Finlayson NDC, Shearman DJC.
Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* II: 394-397, 1974
- 64 Forrest JN Jr, Reichlin S, Goodman BP.
Somatostatin: an endogenous peptide in the toad urinary bladder inhibits vasopressin-stimulated water flow. *Med Sci* 77: 4984-4987, 1980
- 65 Foster DN, Miloszewski KJA, Losowsky MS.
Stigmata of recent haemorrhage in diagnosis and prognosis of upper gastrointestinal bleeding. *Brit Med J* I: 1173-1177, 1978
- 66 Fung WP, Karim SMM, Tye CY.
Effect of 15-(R)15-methyl prostaglandin E-2 methylester on healing of gastric ulcers. *Lancet* II: 10-12, 1974

- 67 Gerber ML, Hertzog FJ, Lee YP, Field JB, Drapanas T.
Effect of secretin on visceral haemodynamics and pancreatic function. Surg Forum 18: 385, 1967
- 68 Gespach C, Cherel Y, Rosselin G.
Development of sensitivity to cAMP-inducing hormones in the rat stomach. Am J Physiol 247: G231-239, 1984
- 69 Gespach C, Dupont C, Bataille D, Rosselin G.
Selective inhibition by somatostatin of cyclic AMP production in rat gastric glands. FEBS Lett 114: 247, 1980
- 70 Goldenburg H et al.
Simplified method for the estimation of organic phosphorus in body fluids. Clin Chemistry 12: 871ff, 1966
- 71 Gomez-Pan A, Reed JD, Albinus M, Shaw B, Hall R, Besser GM, Coy DH, Kastin AJ, Schally AV.
Direct inhibition of gastric acid and pepsin secretion by growth-hormone-inhibiting-hormone in the cat. Lancet I: 888-890, 1975
- 72 Gomez-Pan A, Snow MH, Piercy DA, Robson V, Wilkinson R, Hall R, Evered DC et al.
Actions of growth hormone-release inhibiting hormone (somatostatin) on the renin-aldosterone system. J Clin Endocrinol Metab 43: 782-785, 1976
- 73 Gordin A, Tikkanen I, Fyhquist FY.
Lack of effect of somatostatin on stimulated renin release in healthy persons. Hormon Metab Res 12: 709-710, 1980
- 74 Green FW, Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH.
Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. Gastroenterology 74: 38-43, 1978
- 75 Griffiths WJ, Neumann DA, Welsh JD.
The visible vessel as an indicator of uncontrolled or recurrent gastrointestinal haemorrhage. N Engl J Med 300: 1411-1413, 1979
- 76 Gutmann I, Bergmeyer HU.
Urea. S. 1791. In: Bergmeyer HU (Hrsg). Methods of enzymatic analysis, 2nd English edition, Verlag Chemie Weinheim and Academic Press Inc., New York, London
- 77 Haber E, Koerner T, Page LB, Kleinan B, Purnode A.
Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. J Clin Endocrin Metab 29: 1349-1355, 1969
- 78 Hallmann L.
Harnuntersuchungen. S. 142-151. In: Klinische Chemie und Mikroskopie, 11. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 1980
- 79 Hanssen LE, Torjesen P.
Radioimmunoassay of secretin in human plasma. Scand J Gastroent 12: 481-488, 1977
- 80 Hays RM.
Agents affecting the renal conservation of water. S. 916-928. In: Goodman-Gilman A, Goodman LS, Gilman A (eds). The pharmacological basis of therapeutics. 6. Edition, 1980

- 81 Hökfelt T, Elvin LG, Elde R.
Occurrence of somatostatin-like immunoreactivity in some peripheral sympathetic noradrenergic neurons. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 74: 3587-3591, 1977
- 82 Holst JJ, Jensen SL, Knuhtsen S, Nielsen OV.
Autonomic nervous control of pancreatic somatostatin secretion. *Am J Physiol* 245: E542-548, 1983
- 83 Holst JJ, Jensen SL, Knuhtsen S, Nielsen ON, Rehfeld JF.
Effect of vagus, gastric inhibitory polypeptide and HCl on gastrin and somatostatin release from perfused pig antrum. *Am J Physiol* 244: G515-522, 1983
- 84 Homma T, Malik K.
Effect of secretin and caerulein in canine pancreas: relation to prostaglandins. *Am J Physiol* 244: G660-667, 1983
- 85 Hummerich W, Konrads A, Roesch R, Sofroniew M.
Radioimmunoassay of Arginine-Vasopressin in human plasma: development and clinical application. *Klin Wschr* 61: 203-208, 1983
- 86 Hunter WM, Greenwood FC.
Preparation of iodine-131 labelled human growth hormone of high specific activity. *Nature* 194: 495-496, 1962
- 87 Husain MK, Fernando N, Shapiro M, Kagan A, Glick SM.
Radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 37: 616-625, 1973
- 88 Isenberg JI, Brickman AS, Moore EW.
The effect of secretin on serum calcium in man. *J Clin Endocrinol Metab* 37: 30-33, 1973
- 89 Ishikawa M.
Combination therapy for upper gastrointestinal bleeding by endoscopic injection of ethanol and for HS-E and secretin infusion (abstract). XVII th International Congress of Internal Medicine 1984 Kyoto: Satellite Symposium (Oct. 11) 1984
- 90 Jakesz R, Hofbauer F, Lehr L, Schiessel R.
Wirkung von Calcitonin, Somatostatin und Cimetidin auf das Strebülkus der Ratte. *Helv Chir Acta* 45: 111-113, 1978
- 91 Johansson C, Aly A.
Stimulation of gastric mucus output by somatostatin in man. *Eur J Clin Invest* 12: 37-39, 1982
- 92 Johansson C, Kollberg B, Efendic S, Uvnäs-Wallensten K.
Effects of grades doses of somatostatin on gallbladder emptying and pancreatic enzyme output after oral glucose in man. *Digestion* 22: 24-31, 1981
- 93 Jorpes JE.
The isolation and chemistry of secretin and cholecystokinin. *Gastroenterology* 55: 157-164, 1968
- 94 Jorpes JE, Mutt V, Magnusson S, Steele BB.
Amino acid composition and N-terminal amino acid sequence of porcine secretin. *Biochem Biophys Res Comm* 9: 275-279, 1962
- 95 Josephson B, Gyllenswärd C.
Scand J Clin Lab Invest 9: 29ff, 1957

- 96 Kauker ML.
Prostaglandin E-2 effect from the luminal side on renal tubular ²²Na efflux: tracer microinjection studies. Proc Soc Exp Biol Med 154: 274-277, 1977
- 97 Kayasseh L, Gyr K, Stalder GA, Allgöwer M.
Konservative Therapie der akuten Ulkusblutung mit Somatostatin. Schweiz Med Wschr: 1083-1084, 1978
- 98 Kayasseh L, Gyr K, Stalder GA, Allgöwer M.
Somatostatin in acute gastroduodenal haemorrhage. Lancet II: 833-834, 1978
- 99 Kayasseh L, Gyr K, Keller U, Stalder GA, Wall M.
Somatostatin and cimetidine in peptic-ulcer hemorrhage. Lancet I: 844-846, 1980
- 100 Keller U.
Somatostatin: Hormon des Nervensystems und des Gastrointestinaltraktes mit einer Vielzahl von Wirkungen. Therapeutische Rundschau, Revue therapeutique 36: 873-881, 1979
- 101 Keller U, Perruchoud A, Kayasseh L, Gyr N.
Effect of therapeutic doses of somatostatin (SST) on splanchnic blood flow in man. Eur J Clin Invest 8: 335, 1978
- 102 Keller U, Sonnenberg GE, Kayasseh L, Gyr K, Perruchoud A.
Dosisabhängigkeit der Wirkung von Somatostatin auf die splanchnische Durchblutung beim Menschen. Schweiz Med Wschr 109: 595-596, 1979
- 103 Kirkegaard P, Olsen PS, Poulsen SS, Holst JJ, Schaffalitzky de Muckadell OB, Christiansen J.
Effect of secretin and glucagon on Brunner's gland secretion in the rat. Gut 25: 264-268, 1984
- 104 Kleibeuker JH, Eysselein VE, Maxwell VE, Walsh JH.
Role of endogenous secretin in acid-induced inhibition of human gastric function. J Clin Invest 73: 526-532, 1984
- 105 Klewar G.
Methodik und Anwendung der radioimmunologischen Gastrinbestimmung. Inaugural-Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, München 1978
- 106 Koch BD, Schonbrunn A.
The somatostatin receptor is directly coupled to adenylate cyclase in GH-4 C-1 pituitary cell membranes. Endocrinology 114: 1784-1790, 1984
- 107 Kolts BE, Mc Guigan JE.
Radioimmunoassay of secretin: Serum concentrations and half-life in man. Gastroenterology 66: A-195/849, 1974
- 108 Konturek SJ, Biernat J, Olesky J.
Serum gastrin and gastric acid response to meals and various pH levels in man. Gut 15: 526-530, 1974
- 109 Konturek SJ, Radecki T, Brzozowski J, Piastucki A, Dembinska-Kiec A, Zmuda A, Gryglewski R.
Prostaglandin E-2 in gastric mucosa and its role in the prevention of ulcers induced by acetyl salicyl acid in cats. Digestion 21: 205-213, 1981

- 110 Konturek SJ, Tasler J, Cjeszkowski M, Coy DH, Schally AV.
Effect of growth hormone release-inhibiting hormone on gastric secretion, blood flow, and serum gastrin. *Gastroenterology* 70: 737-741, 1976
- 111 Konturek SJ, Tasler J, Jaworek J et al.
Gastrointestinal secretory, motor, circulatory, and metabolic effects of prosomatostatin. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 78: 1967-1971, 1981
- 112 Koop H, Behrens J, Bothe E, Mc Intosh CHS, Pederson RA, Arnold R, Creutzfeldt W.
Adrenergic and cholinergic interactions in rat gastric somatostatin and gastrin release. *Digestion* 25: 96-102, 1982
- 113 Kurakowa K, Aponte GW, Fujibayashi S, Yamada T.
Somatostatin-like immunoreactivity in the glomerulus of the rat kidney. *Kidney Int* 24: 754, 1983
- 114 Kwan KC, Breault GO, Umbenhauer ER, Mc Mahon FG, Duggan DE.
Kinetics of indomethacin absorption, elimination and enterohepatic circulation in man. *J Pharmakinet Biopharm* 4: 255-280, 1976
- 115 Ladegaard L, Beck K, Andersen D.
Effect of somatostatin bethanechol-stimulated gastric pepsin secretion in gastric fistula dogs. *Scand J Gastroenterol* 20: 87-91, 1985
- 116 Lankisch PG, Arnold R, Creutzfeldt W.
Wirkung von Somatostatin auf die betazolstimulierte Magensekretion und die carbacholstimulierte Pankreassekretion und Gallenblasenkontraktion des Menschen. *Dt Med Wschr* 36: 1797-1800, 1975
- 117 Larsson LI.
Peptide secretory pathways in GI-tract: cytochemical contributions to regulatory physiology of the gut. *Am J Physiol* 239: G237-246, 1980
- 118 Larsson LI, Goltermann N, De Maqistris L, Rehfeld JF, Schwartz TW.
Somatostatin cell processes as pathways for paracrine secretion. *Science* 205: 1393-1394, 1979
- 119 Lehnert P, Stahlhuber H, Roder O, Zoelch M, Forell MM, Wünsch E, Jaeger E, Martens HL.
Bestimmung der biologischen Aktivität von synthetischem Sekretin. *Klin Wschr* 51: 44-46, 1973
- 120 Leung FW, Guth PH.
Dissociated effects of somatostatin on gastric acid secretion and mucosal blood flow. *Am J Physiol* 248: G337-341, 1985
- 121 Levine RA, Schwartzel EH.
Effect of indomethacin on basal and histamine stimulated human gastric acid secretion. *Gut* 25: 718-722, 1984
- 122 Liguinsky M, Goto Y, Debas H, Yamada T.
Prostaglandins mediate inhibition of gastric acid secretion by somatostatin in the rat. *Science* 219: 301-303, 1983
- 123 Limburg B, Kommerell B.
Somatostatin for cimetidine-resistant gastroduodenal haemorrhage. *Lancet* II: 916-917, 1980

- 124 Lin TM, Evans DC, Shaar CJ, Root MA.
Action of somatostatin on stomach, pancreas, gastric mucosal blood flow, and hormones. *Am J Physiol* 244: G40-45, 1983
- 125 Lo Cascio V, Piubello W, Cominacini L et al.
Calcium and parathyroid hormone behaviour after exogenous secretin infusion in man. *Clin Endocrinol* 16: 331-336, 1982
- 126 Londong W.
Pharmakologie und Prophylaxe der akuten oberen gastrointestinalen Blutung. *Z Gastroenterologie* 21: 282-289, 1983
- 127 Londong W, Geier E, Feifel G, Forell MM.
Hypoglykämie-induzierte Gastrinfreisetzung nach Vagotomie. *Z Gastroenterologie* 13: 418-423, 1975
- 128 Londong W, Londong V, Hanssen LE, Schwanner A.
Gastric effects and side effects of synthetic secretin in man. *Regulatory Peptides* 2: 231-244, 1981
- 129 Londong W, Londong V, Mühlbauer R, König A.
Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von synthetischem Sekretin und Somatostatin beim Menschen. *Verh Ges Inn Med* 87: 623-625, 1981
- 130 Londong W, Londong V, Richter W, Weber PC.
Humanpharmakologische Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Somatostatin und Sekretin. S. 49-53. In: 3. Freiburger Expertengespräch. Stilamin: Weiterentwicklung einer modernen Arzneimittelspezialität. Hrsg. Usadel KH, Hiltl DM, Musil J. Editio Cantor Aulendorf 1985
- 131 Loud FB, Holst JJ, Egense E, Petersen B, Christiansen J.
Is somatostatin a humoral regulator of the endocrine pancreas and gastric acid secretion in man? *Gut* 26: 445-449, 1985
- 132 Magnusson I, Ihre T.
Somatostatin in massive upper gastrointestinal bleeding. *Lancet* i: 337, 1985
- 133 Magnusson I, Ihre T, Johansson C, Seligson U, Törngren S, Uvnäs-Moberg K.
A double-blind trial of somatostatin in the treatment of massive upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 26: 221-226, 1985
- 134 Main IH, Whittle BJR.
Investigation of the vasodilatory and antisecretory role of prostaglandins in the rat gastric mucosa by use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Pharmacol* 53: 217-224, 1975
- 135 Major JS, Scholes P.
The localization of a histamine H-2-receptor adenylate cyclase system in canine parietal cells and its inhibition by prostaglandins. *Agents Actions* 8: 324-331, 1978
- 136 Makhoul GM.
Regulation of gastrin and somatostatin secretion by gastric intramural neurons. *Trends in Pharmacological Sciences (Suppl)*: 63-65, 1984
- 137 Marschner I, Erhardt F, Scriba PC.
Calculation of the radioimmunoassay standard curve by "spline function". S.111-122. In: Radioimmunoassay and related procedures in medicine. International Atomic Energy Agency, Wien 1974

- 138 Martindale R, Kauffman GL, Levin S, Walsh JH, Yamada T.
Differential regulation of gastrin and somatostatin secretion from isolated perfused rat stomachs. *Gastroenterology* 83: 240-244, 1982
- 139 Mattes P, Raptis S, Heil T, Rasche H, Scheck R.
Extended somatostatin treatment of a patient with bleeding ulcer. *Horm Metab Res* 7: 508-511, 1975
- 140 Meyers CA, Murphy WA, Redding TW, Coy DH, Schally AV.
Synthesis and biological actions of prosomatostatin. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 77: 6171-6174, 1980
- 141 Moore EW, Scarlata RW.
The determination of gastric acidity by the glass electrode. *Gastroenterology* 49: 178-188, 1965
- 142 Mountokalakis T, Levy M.
Effect of somatostatin on renal water handling in the dog. *Can J Physiol Pharmacol* 60: 655-663, 1982
- 143 Mühlbauer R.
Randomisierte und placebokontrollierte Magensekretionsstudie mit Tiotidin sowie Sekretin und Somatostatin beim Menschen. Inaugural-Dissertation der Ludwig-Maximilian-Universität München 1984.
- 144 Murakami M, Fujisaki H, Oketani K, Wakabayashi T.
Effect of secretin on stress-induced gastric bleeding in rats. *Dig Dis Sci* 30: 346-352, 1985
- 145 Murakami M, Moriga M, Miyake T, Uchino H.
Contact electrode method in hydrogen gas clearance technique: a new method for determination of regional gastric mucosal blood flow in animals and in humans. *Gastroenterology* 82: 457-467, 1982
- 146 Mutt V, Jorpes JE.
Secretin: isolation and determination of structure. Abs. 2c - 1. *Proc. of the Fourth International Symposium on the chemistry of Natural Products*, Stockholm 1966
- 147 Nagamachi Y.
Use of secretin in the management of bleeding gastroduodenal ulcerations (abstract). XVII th International Congress of Internal Medicine 1984 Kyoto; Satellite Symposium (Oct. 11) 1984
- 148 Nishi S, Seino Y, Takemura J, Ischida H, Seno M, Chiba T, Yanahara C, Yanahara N, Imura H.
Vagal regulation of GRP, gastric somatostatin, and gastrin secretion in vitro. *Am J Physiol* 248: E425-431, 1985
- 149 Olsen UB, Ahnfelt-Rønne.
Bumetanide-induced increase of renal blood flow in conscious dogs and its relation to local renal hormones (PGE, Kallikrein and Renin). *Acta Pharmacol Toxicol* 38: 219, 1976
- 150 Oliw EG, Köver G, Larsson C, Ånggård E.
Reduction by indomethacin of furosemide effects on the rabbit. *Eur J Pharmacol* 38: 95, 1976
- 151 Ondetti MA, Narayan VL, von Saltza M, Sheehan JT, Sabo EF, Bodansky M.
The synthesis of secretin. III. The fragment consideration approach. *J Amer Chem Soc* 90: 4711-4716, 1968

- 152 Pace F, Hinder RA, Fimmel CJ, Sabbatini F, Müller-Duysing W, Zollikofer C, Uhlschmid GK, Spiegel M, Blum AL.
Gastric aminopyrine clearance is not suited for the measurement of gastric mucosal blood flow (abstract). *Gastroenterology* 84: 1268, 1983
- 153 Pace CS, Tarwin JT.
Somatostatin: mechanism of action in pancreatic islet β -cells. *Diabetes* 30: 836-842, 1981
- 154 Persijn JP, von der Slik W.
J Clin Chem Clin Biochem 14: 421, 1976
- 155 Phillip J, Domschke S, Domschke W, Urbach W, Reiss M, Demling L.
Inhibition by somatostatin of gastrin release and gastric acid responses to meal and to pentagastrin in man. *Scan J Gastroent* 12: 261-265, 1977
- 156 Polak JM, Bloom S, Coulling I, Pearse AGE.
Immunofluorescent localization of secretin in the canine duodenum. *Gut* 12: 605-610, 1971
- 157 Polak JM, Pearse AGE, Grimelius L, Bloom SR.
Growth-hormone release-inhibiting hormone in gastrointestinal and pancreatic D cells. *Lancet* I: 1220-1222, 1975
- 158 Price BA, Jaffe BM, Zinner MJ.
Effect of exogenous somatostatin infusion on gastrointestinal blood flow and hormones in the conscious dog. *Gastroenterology* 88: 80-85, 1985
- 159 Priebe HJ, Skillman JJ.
Methods of prophylaxis in stress ulcer diseases. *World J Surg* 5: 223, 1981
- 160 Pruszcynski W, Ardaillou R.
Somatostatin and water excretion. *Lancet* II: 628-629, 1983
- 161 Raptis S, Dollinger HG, von Berger L, Schlegel W, Schröder KE, Pfeiffer EF.
Effects of somatostatin on gastric secretion and gastrin release in man. *Digestion* 13: 15-26, 1975
- 162 Rehfeld JF, Stadil F, Rubin B.
Production and evaluation of antibodies for the radioimmunoassay of gastrin. *Scand J Clin Lab Invest* 30: 221-232, 1972
- 163 Reichlin S.
Somatostatin (First of two parts). *N Engl J Med* 309: 1495-1501, 1983
- 164 Reid IA, Rose JC.
An intrarenal effect of somatostatin on water excretion. *Endocrinology* 100: 782-785, 1977
- 165 Reisine T, Axelrod J.
Prolonged somatostatin pretreatment desensitizes somatostatin's inhibition of receptor-mediated release of adrenocorticotropin hormone and sensitizes adenylate cyclase. *Endocrinology* 113: 811-813, 1983
- 166 René E, Gardin JP, Trinchet JC, Chayvialle J, Paillard M, Bonfils S.
Somatostatin and water excretion. *Lancet* II: 689, 1983

- 167 Robert A.
Antisecretory, antiulcer, cytoprotective and diarrheogenic properties of prostaglandins. S. 507. In: Sammelson B, Paoletti R. (eds.). Advances in prostaglandin and thromboxane research, Raven Press, New York 1976
- 168 Robert A, Lancaster C, Hanchar AJ, Nezamis JE.
Mild irritants prevent gastric necrosis through prostaglandin formation: histological study. Gastroenterology 74: 1086, 1978
- 169 Romero JC, Dunlap CL, Strong CG.
The effect of indomethacin and other anti-inflammatory drugs on the renin-angiotensin system. J Clin Invest 58: 282, 1976
- 170 Rosenthal J, Raptis S, Escobar-Jimenez F, Pfeiffer EF.
Inhibition of frusemide-induced hyperreninaemia by growth-hormone-release-inhibiting hormone in man. Lancet I: 772-774, 1976
- 171 Ross JN, Bahari HM, Turnberg LA.
The pH gradient across mucus adherent to rat fundic mucosa in vivo and the effect of potential damaging agents. Gastroenterology 81: 713-718, 1981
- 172 Rothmund M, Wagner PK.
Wirkung von Cimetidin und Sekretin bei akuten Blutungen aus gastroduodenalen Ulcera und Erosionen. Eine prospektive Studie. Dt Med Wsch 107: 245-248, 1982
- 173 Ruoff HJ, Becker M.
Histamine-sensitive adenylate cyclase in human gastric mucosa: cellular localization and interaction by PGE-2, somatostatin and secretin. Agents and Actions 12: 174-175, 1982
- 174 Ruoff HJ, Becker M, Painz B, Rack M, Sewing KF, Malchow H.
Human gastric mucosal adenylate cyclase: activation by histamine H-2 receptor stimulation and inhibition by cimetidine in vitro and in peptic ulcer patients. Eur J Clin Pharmacol 15: 147-151, 1979
- 175 Ruoff HJ, Painz B, Becker M, Rack M, Sewing KF, Malchow H.
Adenylate cyclase in human gastric mucosa: its activation by histamine in morphologically different biopsy specimens. Klin Wschr 57: 725-730, 1979
- 176 Sachs L.
Angewandte Statistik. Statistische Methoden und ihre Anwendungen. 5. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1978
- 177 Saffouri B, Du Val JW, Arimura A, Makhlof GM.
Effects of vasoactive intestinal peptide and secretin on gastrin and somatostatin secretion in the perfused rat stomach. Gastroenterology 86: 839-842, 1984
- 178 Saffouri B, Weir GL, Bitar KN, Makhlof GM.
Stimulation of gastrin secretion from the vascularly perfused rat stomach by somatostatin antiserum. Life Sciences 20: 1729-1754, 1979

- 179 Saffouri B, Weir GC, Bitar KN, Makhlof GM.
Gastrin and somatostatin secretion by perfused rat stomach:
functional linkage of antral peptides. *Am J Physiol* 238:
G495-501, 1980
- 180 Sarkar R, Chauhan BC, Chauhan UPS.
Anal Biochem 20: 155ff, 1967
- 181 Scherer B, Schmermann I, Sofroniew M, Weber PC.
Prostaglandin analysis in urine of humans and rats by different
radioimmunoassays: effect on PG-excretion by synthetase
inhibitors, laparotomy and furosemide. *Prostaglandins* 15:
255-266, 1978
- 182 Scherer B, Weber PC.
Time-dependent changes in prostaglandin excretion in response to
frusemide in man. *Clin Science* 56: 77-81, 1979
- 183 Schlotthauer B, Nöller HG.
Ergebnisverfälschungen bei der Magenuntersuchung, bedingt durch
die Schlauchtechnik. *Münch Med Wschr* 17: 785-789, 1964
- 184 Schrupf E, Vatn MH, Hanssen KF, Semb LS, Myren J.
The effect of somatostatin on gastrin release and gastric
secretion. *Scand J Gastroenterol* 11 (Suppl): 41-42, 1976
- 185 Schubert ML, Bitar KN, Makhlof GM.
Regulation of gastrin and somatostatin secretion by cholinergic
and non-cholinergic intramural neurons. *Am J Physiol* 243:
G442-447, 1982
- 186 Schubert ML, Makhlof GM.
Regulation of gastrin and somatostatin secretion by intramural
neurons: effect of nicotinic receptor stimulation with dimethyl-
phenylpiperazinium. *Gastroenterology* 83: 626-632, 1982
- 187 Schubert ML, Walsh JH, Makhlof GM.
Bombesin antiserum inhibits neurally-stimulated gastrin
secretion in the isolated perfused stomach. *Gastroenterology*
84: 1302A, 1983
- 188 Schusdziarra V, Harris V, Conlon JM, Arimura A, Unger RH.
Pancreatic and gastric somatostatin release in response to
intra gastric and intraduodenal nutrients and HCl in the dog.
J Clin Invest 62: 509-518, 1978
- 189 Schusdziarra V, Harris V, Unger RH.
Half-life somatostatin-like immunoreactivity in canine plasma.
Endocrinology 104: 109-110, 1979
- 190 Schusdziarra V, Rouiller D, Jaffe BM, Harris V, Unger RH.
Effect of exogenous and endogenous prostaglandin E upon gastric
endocrine function in dogs. *Endocrinology* 106: 1620-1627, 1980
- 191 Seal A, Yamada T, Debas H, Hollinshead J, Osadchey B, Aponte G,
Walsh J.
Somatostatin-14 und -28: clearance and potency on gastric
function in dogs. *Am J Physiol* 243: G97-102, 1982
- 192 Sethi R, Kukreja SC, Bowser EN, Hargis GK, Williams GA.
Effect of secretin on parathyroid hormone and calcitonine
secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 53: 153-157, 1981

- 193 Shiratori K, Watanabe S, Maruyama M, Kurakawa K, Takeuchi T.
24-hour intragastric pH with two regimens of cimetidine therapy
in patients with duodenal ulcer (abstract). *Gastroenterology*
84: 1308, 1983
- 194 Silverstein FE, Gilbert DA, Tedesco FJ, Buenger Nk, Persing J.
The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. I.
Study design and baseline data. *Gastrointest Endosc* 27: 73-
79, 1981
- 195 Skare S, Hanssen KF, Kriz V, Torjesen PA.
Arginine infusion increases peripheral plasma somatostatin in
man. *Clin Endocrinology* 21: 299-308, 1984
- 196 Soll AH.
Specific inhibition by prostaglandins E-2 and I-2 of histamine-
stimulates 14C aminopyrine accumulation and cyclic adenosine-
monophosphate generations by isolated canine parietal cells.
J Clin Invest 65: 1222-1229, 1980
- 197 Soll AH.
Fundic mucosal muscarinic receptors modulating acid secretion.
Trends in Pharmacological Sciences (Suppl): 60-62, 1984
- 198 Soll AH, Amirian DA, Thomas LP, Reedy TJ, Elashoff JD.
Gastrin receptors on isolated canine parietal cells. *J Clin*
Invest 73: 1434-1447, 1984
- 199 Soll AH, Yamada T, Park J, Thomas LP.
Release of somatostatin-like immunoreactivity from canine fundic
mucosal cells in primary culture. *Am J Physiol* 247: G558-
566, 1984
- 200 Somerville KW, Henry DA, Davies JG, Hine KR, Hawkey CJ, Langman
MJS.
Somatostatin in treatment of haematemesis and melaena. *Lancet*
II: 130-132, 1985
- 201 Sonnenberg GE, Keller U, Perruchoud A, Burckhardt D, Gyr K.
Effect of somatostatin on splanchnic hemodynamics in patients
with cirrhosis of the liver and in normal subjects.
Gastroenterology 80: 526-532, 1981
- 202 Stadil F, Rehfeld JF.
Determination of gastrin in serum. An evaluation of the
reliability of a radioimmunoassay. *Scand J Gastroent* 8: 101-
112, 1973
- 203 Stevens SC et al.
Serum osmolality as a routine test. *Nebraska State Med J* 45:
9ff, 1960
- 204 Stitzer SO, Martinez-Maldonado M.
Mechanism of decrease in plasma renin activity during volume
expansion. *Am J Physiol* 230: 1550-1554, 1976
- 205 Stokes JB, Kokko JP.
Inhibition of sodium transport by prostaglandin E-2 across the
isolated, perfused rabbit collecting tubule. *J Clin Invest*
59: 1099-1104, 1977

- 206 Storey DW, Bown SG, Swain CP, Salmon PR, Kirkham JS, Northfield TC.
Endoscopic prediction of recurrent bleeding in peptic ulcers.
N Engl J Med 305: 915-916, 1981
- 207 Sumii K, Hamura K, Tokutomi T, Kajiyama G, Miyoshi A.
Effect of secretin on acute gastroduodenal bleeding (abstract).
XVII th International Congress of Internal Medicine 1984 Kyoto;
Satellite Symposium (Oct. 11), 1984
- 208 Tan SJ, Mulrow PJ.
Inhibition of the renin-aldosterone response to furosemide by
indomethacin. J Clin Endocrinol Metab 45: 174-176, 1977
- 209 Thomas WEG, Ardill J, Buchanan KD.
Suppression of somatostatin release by duodenogastric reflux in
dogs. Gut 25: 1230-1233, 1984
- 210 Thompson JC, Reeder DD, Bunchman HD, Brandt EN.
Effect of secretin on circulating gastrin. Ann Surg 176: 384-
392, 1972
- 211 Tyden G, Samnegard H, Thulin L, Muhrbeck O, Efendic S.
Circulatory effects of somatostatin in anaesthetized man. Acta
Chir Scand 145: 443-446, 1979
- 212 Vagne M, Fargier MC.
Effect of pentaagastrin and secretin on gastric mucus secretion
in conscious cats. Gastroenterology 65: 757-763, 1973
- 213 Vagne M, Stening GF, Brooks FP, Grossman MI.
Synthetic secretin comparison with natural secretin for potency
and spectrum of physiological actions. Gastroenterology 55:
260-267, 1968
- 214 Vatn MH, Schrupf E, Hanssen KF, Myren J.
The effect of somatostatin on pentaagastrin-stimulated gastric
secretion and on plasma gastrin in man. Scand J Gastroenterol
12: 833-839, 1977
- 215 Vaysse N, Pradayrol L, Chayvialle JA, Pignal F, Esteve JP,
Susini C, Descos F, Ribet A.
Effects of somatostatin-14 and somatostatin-28 on bombesin-
stimulated release of gastrin, insulin, and glucagon in the dog.
Endocrinology 108: 1843-1847, 1981
- 216 Viteri AL, Poppell WJ, Lasater JM, Dyck WP.
Renal response to secretin. J Appl Physiology 38: 661-664, 1975
- 217 Wagner PK, Rothmund M.
Effekt von Cimetidin und Sekretin bei akuten Blutungen aus Magen
und Duodenum. Ergebnisse einer prospektiven alternierenden
Studie. Z Gastroenterologie 18: 337, 1980
- 218 Wagner PK, Rothmund M, Grönniger J.
Sekretin versus Somatostatin bei akuter Blutung aus gastro-
duodenalen Ulcera und Erosionen, eine randomisierte Studie.
Klin Wschr 61: 285-289, 1983
- 219 Wahren J, Felig P.
Influence of somatostatin on carbohydrate disposal and
absorption in diabetes mellitus. Lancet II: 1213, 1976

- 220 Wahlefeld AW, Herz G, Bernt E.
Scand J Clin Lab Invest 29 (Suppl): 126, Abstract 11.12, 1972
- 221 Waldum HL, Aanstad U, Burhol PG, Berstad A.
The diuretic effect of secretin in man. Scand J Clin Lab Invest 40: 381-387, 1980
- 222 Waldum HL, Sundsfjord JA, Aanstad U, Burhol PG.
The effect of secretin on renal haemodynamics in man. Scand J Clin Lab Invest 40: 475-478, 1980
- 223 Walker BJ, Nelstrop GA, Joeke AM.
Somatostatin and water excretion. Lancet I: 1101-1102, 1983
- 224 Weber PC, Scherer B, Larsson C.
Increase of free arachidonic acid by furosemide in man as the cause of prostaglandin and renin release. Eur J Pharmacol 41: 329-332, 1977
- 225 Weichselbaum TE.
An accurate and rapid method for the determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma. Am J Clin Pathol 16: 40-49, 1946
- 226 Westergren A.
Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten. Möglichkeiten und Grenzen einer Methode. Triangel 3: 20ff, 1957
- 227 Whittle BJR.
Mechanisms underlying gastric mucosal damage induced by indomethacin and bile-salts, and the actions of prostaglandins. Br J Pharmacol 60: 455-460, 1977
- 228 World Medical Association:
Declaration of Helsinki. Recommendations guiding medical doctors in biomedical research involving human subjects, adapted by the 18 th World Medical Assembly. Helsinki 1964
- 229 World Medical Association:
Declaration of Tokio. Recommendations guiding medical doctors in biomedical research involving human subjects, revised by the 29 th World Medical Assembly. Tokio 1975
- 230 Williams SE, Turnberg LA.
Demonstration of a pH gradient across mucus adherent to rabbit gastric mucosa: Evidence for a "mucus-bicarbonate" barrier. Gut 22: 94-96, 1981
- 231 Winkler SN, Torikai S, Levine BS, Kurakowa K.
Effect of somatostatin on vasopressin-induced antidiuresis and renal cyclic AMP of rats. Mineral Electrolyte Metab 7: 8-14, 1982
- 232 Winship DH, Bernhard GC.
Basal and histamine-stimulated human gastric secretion: lack of effect of indomethacin in therapeutic doses. Gastroenterology 58: 762-765, 1970
- 233 Wolfe MM, Jain DK, Reel GM, Mc Guigan JE.
Effects of carbachol on gastrin and somatostatin release in rat antral tissue culture. Gastroenterology 87: 86-93, 1984

- 234 Wolfe MM, Reel GM, Mc Guigan JE.
Inhibition of gastrin release by secretin is mediated by somatostatin in cultured rat antral mucosa. J Clin Invest 72: 1586-1593, 1983
- 235 Wollin AW, Soll AH, Samloff JM.
Actions of histamine, secretin, and prostaglandin E-2 on cyclic AMP production by isolated canine fundic mucosal cells. Am J Physiol 237: E437-443, 1979
- 236 Wünsch E, Jaeger E, Deffner M, Scharf R, Lehnert P.
Zur Synthese von Sekretin. VI. Reindarstellung des synthetischen Sekretins. Chem Ber 105: 2515-2522, 1972
- 237 Yamada T, Soll AH, Park J, Elashoff J.
Antonomic regulation of somatostatin release: studies with primary cultures of canine fundic mucosal cells. Am J Physiol 247: G567-573, 1984
- 238 Zierden K, Hengst K, Wagner H, Gerlach U.
Inhibition of stress ulcer formation with somatostatin in rats. Res Exp Med 168: 199-201, 1976

9. ANHANG

Anlage A: Untersuchungsprotokoll vom 19.07.1983

Anlage B: Genehmigung der Ethikkommission vom 03.10.1983

Liste der wissenschaftlichen Publikationen

Danksagung

Lebenslauf

MEDIZINISCHE KLINIK INNENSTADT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

(JOURNAL DER MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT)

DIREKTOR PROF. DR. E. BUCHBORN

Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München
Ziemssenstraße 1, 8000 München 2

8000 München 2, den 19. 7. 1983

Telefon 089 / 51 60 11

Protokoll einer randomisierten Studie der gastrischen und renalen Wirkungen von synthetischen Sekretin und Somatostatin

Untersucher:

Priv.-Doz. Dr. Walter Londong,
Medizinische Klinik Innenstadt der
Universität, Ziemssenstraße 1,
8000 München 2.

Ziel der Studie:

In dieser randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert und im intraindividuellen Vergleich vorgenommenen Studie sollen die Wirkungen von klinisch angewendeten Dosierungen von synthetischem Sekretin und Somatostatin auf das intragastrale pH, die Diurese, das Elektrolytverhalten und auf die die Magensekretion und den Wasserhaushalt regulierenden Hormone untersucht werden. Aufgrund von eigenen humanpharmakologischen Untersuchungen ist mit unterschiedlichen renalen Wirkungen beider Hormone zu rechnen, deren wiederum unterschiedlicher Wirkungsmechanismus zur Zeit ungeklärt ist.

Probanden:

12 gesunde männliche Probanden ohne anamnестische Hinweise auf eine akute oder chronische Erkrankung, insbesondere auf eine Oberbauch-erkrankung wie peptisches Ulkus, Leber- oder Pankreaserkrankung sowie Nieren- oder Prostataleiden.

Alter:

18 - 35 Jahre.

Ausschlusskriterien:

Probanden unter irgendeiner Dauermedikamentation, Probanden mit einem pathologischen Befund bei der körperlichen Untersuchung oder irgendeiner persistierend Abnormalität der vor Beginn der Untersuchungen kontrollierten Laborwerte (Hämatologie, klin. Chemie, Urinanalyse, Nüchtern gastrin).

Zustimmung:

Die Probanden geben nach ausführlicher mündlicher Information über Sinn, Zweck und Art der Durchführung der Sekretionsstudie ihre schriftliche Zustimmung (siehe beiliegendes Formular). Sie werden auf ihr Recht hingewiesen , jederzeit aus der Studie ausscheiden zu können.

Medikation:

250 µg/ h synthetisches Somatostatin (Fa. Curamed , Freiburg-Breisgau) und 0,5 KE/kg/h synthetisches Sekretin (Fa. Hoechst AG, Frankfurt/M.) werden über einen Perfusor (12 ml pro Stunde) infundiert. Die synthetischen Hormone werden in 2% Humanalbumin-haltigem 0,9% igen NaCl gelöst. Die als Placebo verwendete 0,9% ige NaCl-Lösung enthält ebenfalls 2% Humanalbumin. Die Infusionen erfolgen nach einem vorher festgelegten Randomisationsplan.

Versuchsablauf:

Die Untersuchungen werden morgens gegen 7.30 Uhr an den nüchternen Probanden begonnen. Als erstes wird eine pH-Elektrode in den Magen gelegt und deren Lage unter Durchleuchtung korrigiert. Anschließend werden zwei venöse Zugänge an beiden Unterarmen platziert. Über eine intravenöse Plastikkanüle am rechten Unterarm werden nach einem definierten Zeitplan Blut- und Plasmaproben entnommen und in die nach einem festgelegten Zeitplan dosierten isotonen NaCl-Volumina zur Aufrechterhaltung einer leichten Diurese infundiert. Nach einer zweistündigen Vorlaufphase mit Kontrolle der Diurese werden über eine weitere Kanüle am linken Unterarm 40 KE Sekretin, 250 µg Somatostatin oder Placebo in 2 ml physiologischer Kochsalzlösung als Bolus i.v. injiziert. Anschließend beginnt die Dauerinfusion mit Sekretin, Somatostatin oder Placebo über 3 Stunden mit den oben angegebenen Dosierungen.

Folgende Parameter werden gemessen:

Alle 5 Minuten das intragastrische pH, stündlich Urinausscheidung mit Messung von Kreatinin, Natrium, Kalium, Calcium, Phosphor, Osmolalität und pH, nüchtern bzw. halb- und einstädtlich während der Medikamenteninfusion Osmolalität, Kreatinin, Gesamt-eiweiß, Natrium, Kalium, Calcium, Phosphor, Renin, ADH, Gastrin, Somatostatin und Sekretin sowie HB und Hmatokrit. Die freie Wasser-Clearance und die endogene Kreatinin-Clearance werden berechnet.

Statistik: Die statistischen Berechnungen (Mittelwertprogramm, Wilcoxon-Test für Paardifferenzen) erfolgen in der EDV-Abteilung der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München. Als statistisch signifikant wird ein $p \leq 0.01$ angenommen.

Ethik-Kommission: Das Protokoll wird der Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Ludwig-Maximilians-Universität München zur Beurteilung vorgelegt, obwohl synthetisches Somatostatin für die Indikation der akuten oberen gastrointestinalen Blutung bereits im pharmazeutischen Handel erhältlich ist und synthetisches Sekretin für die gleiche Indikation bereits vom Bundesgesundheitsamt Berlin zugelassen ist.

Versicherung: Für die an der Studie beteiligten Probanden wird von der Firma Curamed eine spezielle Probandenversicherung abgeschlossen.

Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München
Ziemssenstraße 1, 8000 München 2

8000 München 2 den 19. 7. 1983

Telefon 089 / 51 60 (11) _____

Information für gesunde Probanden

Sekretin und Somatostatin sind gastrointestinale Hormone, die wegen ihrer magensekretionshemmenden Wirkung bei der akuten oberen gastrointestinalen Blutung therapeutisch angewandt werden. Die Wirkungen beider Hormone auf die Nierenfunktion ist unterschiedlich und kann bei schwerkranken Patienten bei einer akuten oberen gastrointestinalen Blutung unter Umständen zu erheblichen Nebenwirkungen führen.

Der unterschiedliche Mechanismus der Beeinflussung der Nierenfunktion beider synthetisch hergestellter Hormone soll im Rahmen dieser Studie untersucht werden. Gleichzeitig wird der Einfluß auf die Säuresekretion (gemessen am intragastrischen pH) dokumentiert.

Das Ziel der Studie ist es, die Wirkungen beider Hormone auf das intragastrische pH und auf den Wasserhaushalt vergleichend zu studieren und damit eventuell zur Aufklärung des Mechanismus der unterschiedlichen renalen Wirkungen beider Hormone beizutragen.

Sie werden an drei Einzelexperimenten teilnehmen. Jede Untersuchung wird um 7.30 Uhr morgens beginnen und insgesamt gut über fünf Stunden dauern. Eine Nahrungsaufnahme ist nach 22.00 Uhr am Vorabend der Untersuchung nicht erlaubt. Auch Rauchen ist nach 22.00 am Vorabend des Untersuchungstages untersagt. Die Einnahme jeglicher Art von Alkohol, insbesondere Bier, ist während des letzten Tages vor jeder einzelnen Untersuchung zu unterlassen. Eine detaillierte Information über den experimentellen Ablauf der Untersuchungen wird mündlich erfolgen.

Während jeder Untersuchung werden Blutproben für die Bestimmung von Hormonen und blutchemischen Parametern abgenommen werden. Zu diesem Zweck wird eine Plastikkanüle in eine Ihrer Venen am rechten Unterarm gelegt werden. Zusätzlich muß für die Infusion von Somatostatin, Sekretin oder Placebo am linken Unterarm eine kleine Plastikkanüle i.v. gestochen werden. Sehr selten können derartige intravenöse Kanülen ein Hämatom, möglicherweise auch eine Venenentzündung (Phlebitis) hervorrufen.

Sie werden gebeten, den Untersucher oder Laborangehörige über jedes ungewöhnliche körperliche Symptom zu unterrichten, das Sie im Verlauf oder nach den Untersuchungen bemerken sollten.

Ich habe das obige gelesen. Mir wurde außerdem Gelegenheit gegeben, zusätzliche Fragen zu dieser Studie zu stellen. Ich bin auch darüber informiert worden, daß ich jederzeit meine Einwilligung zurückziehen kann, weiter an der Studie teilzunehmen. Ich erkläre mich aus freien Stücken damit einverstanden, unter der Aufsicht von PD. Dr. W. Londong an der Studie mit den genannten synthetischen Hormonen teilzunehmen.

.....
(Unterschrift des Probanden)

.....
Datum

.....
(Unterschrift des Zeugen)

Ethikkommission des FB Medizin
Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinikum Großhadern
Medizinische Klinik I Direktor: Prof. Dr. G. Riecker



Klinikum Großhadern, Postfach 701 260, 8000 München 70
Medizinische Klinik I

8000 München 70, 3.10.83
Marchioninistraße 15
Durchwahl (0 89) 7095 2370

Herrn

PD Dr. W. Londong

Medizin.Klinik Innenstadt der Univ.

Ziemssenstr.1

8 München 2

D/ Prof. Dr. Buchborn

Sehr geehrter Herr Londong,

Ihr Projektantrag "Gastrische und renale Wirkungen von synthetischem Sekretin und Somatostatin" hat den Mitgliedern der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Universität München vorgelegen. Einmütig wird das vorgelegte Projekt als "unbedenklich" beurteilt.

Ich wünsche Ihnen eine erfolgreiche Durchführung des Projektes und verbleibe

mit freundlichen Grüßen!

Ihr

Prof. Dr. G. Riecker

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden auf folgenden wissenschaftlichen Tagungen vorgetragen:

90. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
Wiesbaden, 29.04. bis 03.05.1984

Londong W, Hanssen LE, Heilmaier L, Londong V.

Gastrische und renale Wirkungen von synthetischem Sekretin und Somatostatin beim Menschen.

Somatostatin - Quo vadis?

Bad Tölz, 28. bis 29.09.1984

Heilmaier L, Hanssen LE, Londong V, Londong W.

Gastrische und renale Wirkungen von synthetischem Somatostatin und Sekretin beim Menschen.

Fifth International Symposium of Gastrointestinal Hormons
Rochester, Minnesota/USA, 30.09. bis 03.10.1984

Londong W, Hanssen LE, Heilmaier L, Londong V, Richter W, Weber PC.

Do endogenous prostaglandins mediate gastric, but not renal effects of secretin and somatostatin?

XVII th International Congress of Internal Medicine
Kyoto, Japan, 07. bis 12.10.1984

Londong W, Londong V, Hanssen LE, Heilmaier L, Richter W, Weber PC.

Endogenous prostaglandins mediate gastric, but not renal effects of secretin and somatostatin in man.

Für die freundliche Überlassung des Themas danke ich Herrn Prof. Dr. med. W. Londong, dessen unermüdliche und großzügige Hilfestellung ganz wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Der medizinisch-technischen Assistentin Frau A. Meierl möchte ich ebenfalls in besonderem Maße danken für die Durchführung der radioimmunologischen Gastrinbestimmungen und der klinisch-chemischen Messungen sowie für Ihre stets hilfreiche Unterstützung während der Arbeiten zu dieser Dissertation.

Für die statistische Auswertung des umfangreichen Zahlenmaterials und die freundliche, beratende Hilfestellung danke ich Herrn Dr. med. A. König und Frau H. Beranek von der EDV-Abteilung der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München.

Für die Unterstützung beim Anfertigen der Zeichnungen gilt mein Dank Frau I. Wiktorin und Herrn W. Posch; Frau F. Haag danke ich für die Herstellung der photographischen Abbildungen.

Widmen möchte ich meine Arbeit zu dieser Dissertation meinen Eltern Maria und Ludwig sowie meiner Frau Stilla Heilmaier, mit deren Hilfe und Ermutigung die Arbeit viel Freude gemacht hat. Die Textgestaltung verdanke ich zu großen Teilen Herrn Josef Bräu, der sein privates Textverarbeitungssystem großzügig zur Verfügung gestellt und durch sein Engagement maßgeblichen Anteil an der engültigen Textfassung hat.

LEBENS LAUF

- 03.03.1956 geboren in Wartenberg, Kreis Erding, als erster Sohn des Heizungsmonteurs Ludwig Heilmaier und seiner Frau Maria, geb. Krautner.
- 1962 - 1970 Volks- und Hauptschule in Burgharting
- 1970 - 1972 Gymnasium in Gars am Inn
- 1972 - 1978 Hans - Carossa - Gymnasium in Landshut mit Erlangung der allgemeinen Hochschulreife
- 02.05.1979 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig - Maximilians - Universität München
- 24.03.1981 Ärztliche Vorprüfung
- 25.03.1982 1. Staatsexamen
- 20.03.1984 2. Staatsexamen
- 10.04.1985 3. Staatsexamen schriftlich bestanden
- 09.05.1985 3. Staatsexamen mündlich bestanden
(Wahlfach Kinderheilkunde)
- 22.05.1985 Erteilung der Approbation als Arzt

Seit 21. Oktober 1985 bin ich mit Stilla Heilmaier, geb. Schneider verheiratet.

Am 01. November trat ich eine Stelle als Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Freising an.

